

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THESE

N°

651

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Albert HEURTAULT

Né le 26 Mai 1902, à Le Faou (Finistère).

ÉTUDE CRITIQUE
D'UNE
THÉORIE TOXIQUE ENDOGÈNE
DE L'HYPERTENSION

ÉTUDE PARTICULIÈRE DE LA TYRAMINE

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Albert HEURTAULT

Né le 26 Mai 1902, à Le Faou (Finistère).

ÉTUDE CRITIQUE
D'UNE
THÉORIE TOXIQUE ENDOGÈNE
DE L'HYPERTENSION
ÉTUDE PARTICULIÈRE DE LA TYRAMINE

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1940



I. — PROFESSEURS

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
	LEREBOULLET.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies des maladies cutanées et syphilitiques.	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNEO.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GREGOIRE.
	LENORMANT.
	VELTER.
Clinique ophtalmologique	CHEVASSU.
Clinique urologique	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre Duval.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte ..	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	GIROUD	Histologie.
BARIETY	Pathologie médicale.	IIAGUENAU	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne).	Pathologie médicale.	HALPHEN	Oto - rhino - laryngologie.
BESANÇON (Justin).	Hydrologie.	JOANNON	Hygiène.
BONNET	Bactériologie.	LACOMME	Obstétrique.
BOULANGER	Chimie.	LANTUEJOUL ..	Obstétrique.
BOULIN	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BROUET	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
CACHERA	Pathologie médicale.	LENEGRE	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.	Mlle J. LEVY ...	Pharmacologie.
COSTE	Pathologie médicale.	MARCHAL	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger).	Urologie.	MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	MOLLARET	Pathologie médicale.
DELAY	Pathologie médicale.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)	Physique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DESOILLE	Médecine légale.	PETIT - DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
DIGONNET	Obstétrique.	RENARD	Ophtalmologie.
DOGNON	Physique.	RICHET	Physiologie.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
FUNCK - BRENTANO.	Pathologie chirurgicale.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.	SOULIE	Pathologie médicale.
GARCIN	Pathologie médicale.	SUREAU	Obstétrique.
Mlle GAUTHIER-VILLARS.	Anatomie pathologique.	TURPIN	Pathologie médicale.
DE GENNES	Pathologie médicale.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique.
BUSQUET	Pharmacologie.	LE LORIER	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
GUENIOT	Obstétrique.	PIEDELIEVRE ..	Médecine légale.
HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS
DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	Clinique médicale	BASSET	Clinique chirurgicale
BRULE		BROCQ	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		FEY	
CHEVALLIER ...		GATELLIER	
DONZELOT		de GAUDART	
DUVOIR		d'ALLAINES ..	
GASTINEL		LEVEUF	
LAROCHE (G.) ..		MOULONGUET ..	
LIAN		MOURE	
MOREAU		QUENU	
SEZARY			

MM.	
EGALLE	Clinique obstétricale.
METZGER	
PORTES	
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

*Qui fut mon premier et plus
bel exemple.*

A MA MERE

*Bien faible témoignage de ma
profonde affection.*

A MA FEMME ET A MA FILLE

A MES SŒURS ET A TOUS LES MIENS

A MES AMIS, LES DOCTEURS :

MARCEL BRISSAUD, MAURICE-MARIE JANOT,
CHARLES MARDRUS, VINCENT DU LAURIER.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin des Hôpitaux

Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand hon-
neur de présider cette thèse.*

*En témoignage de notre très
respectueuse reconnaissance.*

A LA MEMOIRE DU DOCTEUR FORTIER-BERNOVILLE

*Qui fut pour nous un guide,
un maître et un ami.*

AU DOCTEUR MONDAIN

Médecin-Chef de l'hôpital Léopold-Bellan

En témoignage de notre respectueuse gratitude pour son accueil toujours si bienveillant.

AU DOCTEUR MARCEL MARTINY

Médecin-Chef adjoint de l'hôpital Léopold-Bellan

En témoignage de ma très affectueuse amitié, et en reconnaissance de l'enseignement recueilli à ses côtés.

AU DOCTEUR NEBEL DE LAUSANNE

En respectueux hommage.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MESSIEURS LES PROFESSEURS :

SERGEANT, GOSSET, CHIRAY, TROISIER, BRINDEAU,
GUILLAIN, MARION, CLAUDE, GRENET.

MESSIEURS LES DOCTEURS :

ALGLAVE, JACQUELIN

AU DOCTEUR JEAN COTTET

Chef de Clinique à la Faculté

En remerciements de ses précieux conseils au cours de ce travail.

Etude critique d'une théorie toxique endogène de l'Hypertension

INTRODUCTION

L'harmonie du monde revient sur elle-même comme la lyre et comme l'arc.

HERACLITE D'ÉPHESE.

Les récents progrès effectués dans les domaines de la chimie analytique, de la physico-chimie, et de la pharmacodynamie ont permis d'envisager sous un angle nouveau de nombreux problèmes de physiologie et de pathologie.

Des méthodes analytiques dont la sensibilité et la précision ont été poussées à l'extrême ont commencé à projeter quelques lueurs sur la complexité infinie de ce milieu humoral, véritable miroir où se reflètent sous forme de variations souvent infimes, physiques ou chimiques, les activités normales ou déviées de l'individu. Il semble en effet que, dans l'accomplissement d'une fonction comme dans la genèse d'un trouble morbide, il y ait toujours une phase chimique ou du moins humorale : cause, relais, ou témoin, qui, par sa nature chimique ou physique peut se prêter à la mesure, aux comparaisons, premières conditions pour une connaissance précise.

Mais il ne faut pas ignorer qu'il s'agit d'une chimie et d'une physique toute spéciales, où, entrent en jeu de monstrueuses molécules dont les réactions sont liées à

tellement de facteur (PH, tension osmotique, tension superficielle, température, ionisation, phénomènes d'absorption, etc...) qu'elles sont le plus souvent imprévisibles. Ce sont des réactions réversibles à équilibre très instable.

Toute une gamme de mécanisme se renforçant l'un l'autre, sur des plans différents, concourt au maintien de cet équilibre, à la protection des constantes nécessaires au fonctionnement optimum de l'organisme. C'est pourquoi, si des observations précises, des recherches aidées de toutes les ressources de l'analyse ont permis de constater certaines concordances entre les phénomènes pathologiques et des modifications humorales, il est impossible le plus souvent d'établir une relation de causalité; les expériences sont rarement décisives, dans l'impossibilité où nous sommes de contrôler tous les facteurs en jeu. De reproduire toutes les conditions qui créent l'état morbide.

Il peut arriver que, par exemple, un agent que l'on soupçonne, par sa nature ou son excès dans les humeurs, conditionner un état pathologique, introduit dans un organisme soit sans effet ou n'ait qu'un effet fugace et rapidement amorti. Peut-être n'était-il pas en cause? Peut-être n'était-il que le témoin de la réaction de l'organisme à une agression? Peut-être ne peut-il manifester son action que sur un organisme sensibilisé vis-à-vis de lui, que cette sensibilisation soit constitutionnelle (idiosyncrasie) ou acquise (allergie); ou bien encore, étant en cause, des mécanismes protecteurs et régulateurs sont-ils intervenus. (Il y a eu destruction ou neutralisation chimique, fixation physique, souvent un toxique fonctionnel suscite son antidote physiologique... etc...) et l'état pathologique était dû, moins à la présence de cet agent, qu'à la faillite des mécanismes protecteurs, soit que ceux-ci se soient épuisés dans une longue lutte, soit encore que leur déficience provienne d'une atteinte héréditaire ou acquise, par diathèse ou par toxique ayant une action générale et profonde.

Comme on le voit le problème est difficile. Cependant des résultats intéressants ont déjà été acquis...; qu'il nous suffise de rappeler quel pas a fait franchir à la

physiopathologie neuro-endocrinienne la connaissance du rôle des hormones dérivées du cholestérol, celui des dérivés du soufre, celui des amines biologiques, et combien fut féconde la voie ouverte en France par LOEPER et ses élèves dans l'étude de cette spécificité biochimique.

Dans ce travail nous nous sommes proposé d'étudier si l'application de ces méthodes permet de projeter quelques lueurs nouvelles sur l'un des problèmes les plus complexes et les plus discutés, l'hypertension artérielle.

Il semble en effet que dans certains cas au moins d'hypertension artérielle une origine humorale puisse être invoquée, que ce soit une modification d'ordre physique (masse, viscosité, etc...) ou d'ordre chimique (excès ou absence d'un constituant normal, agent toxique pathologique).

Nous nous bornerons à l'étude chimique; nous exposerons d'abord les raisons qui permettent de soupçonner comme cause de certaines hypertensions des modifications humorales d'ordre chimique... nous passerons rapidement en revue les principaux agents rendus responsables en insistant sur le dernier en date : la tyramine, pour lequel les travaux de certains auteurs étrangers semblent concluants.

Nous n'avons pas la prétention de résoudre le problème, seulement de faire le point.

ETUDE DES MECANISMES REGULATEURS DE LA TENSION ARTERIELLE

A quoi est due la pression du sang dans les artères ? A un conflit dynamique entre le propulseur central (cœur) et le propulseur périphérique (vaisseaux distendus) et elle est la résultante de ces deux facteurs essentiellement variables; les variations du premier peuvent dépendre du débit systolique (fonction de la tonicité du myocarde et de la masse sanguine) et de la fréquence du rythme (influence des cardio-régulateurs sur le chronopisme propre de l'organe); celles du second tiennent à la résistance variable du réseau vasculaire périphérique dans laquelle interviennent l'élasticité propre des vaisseaux, le tonus artério-capillaire soumis aux influences vaso-motrices et les résistances capillaroveineuses au débit du sang (1).

Tout ceci constitue le contenant, il faut faire une part au contenu dont les variations de masse et de viscosité peuvent avoir une influence; la première sur le débit systolique, la viscosité augmentant la résistance capillaroveineuse au débit sanguin. LAUBRY et FRANCK ont montré l'importance de la circulation de retour des grands réseaux capillaroveineux.

Les variations de ces facteurs conditionnent celles de la tension, mais il est bien évident que dans la vie normale aucun de ces facteurs n'est stable; l'état de la nutrition, la température, l'exercice, la digestion, etc... les font varier dans de notables proportions et cependant la pression artérielle, chez un même individu ne subit que de légères variations, il faut donc admettre l'intervention d'un système régulateur...

Celui-ci commence à être bien connu. Il se compose d'un système presseur et d'un système dépresseur, chacun composé de centres nerveux, de centres glandulaires, et de nerfs transmetteurs.

Le système presseur comporte des centres hypothalamiques (GOVAERTS-KYLIN), bulbaires, et médullaires en relation avec la corticalité et les voies sensibles. Les centres glandulaires sont constitués par l'hypophyse (KUSHING-KYLIN) qui agit directement par son hypophyso-presseur sur les vasomoteurs, et indirectement par son action sur la surrénale. TOURNADE et CHABROL par leur expérience d'anastomose surrénojugulaire ont mis en évidence le rôle des surrénales, de l'adrénaline et du nerf splanchnique (nerf adrénalino-sécréteur). Cependant le rôle de l'adrénaline comme élément normal de la régulation tensionnelle est discuté par SANTENOISE et CANNON.

L'action pressive s'exerce surtout par diminution du calibre de l'arbre artériel et un peu par augmentation du débit cardiaque. La masse du sang n'intervient pas. Récemment on a attribué au rein un rôle dans ce système régulateur presseur.

Le système dépresseur est constitué lui aussi par des éléments nerveux et glandulaires, la vagotonine pancréatique s'oppose à l'adrénaline; bien plus importants sont les éléments nerveux, en particulier le nerf de Cyon issu des zones réflexogènes cardioaortiques, et le nerf de Hering issu du sinus carotidien... le vague est le nerf du système dépresseur comme l'orthosympathique l'est du système presseur.

Les nerfs de Cyon et de Hering, véritables disjoncteurs, transmettent les moindres sautes de tension perçues au niveau de leurs terminaisons auxquelles répondent par voie réflexe un ralentissement du cœur, une baisse de l'adrénalino-sécrétion et une vaso-dilatation qui régularise la tension.

Les variations du contenu agissent sur la tension, mais c'est surtout celles du contenant qui importent, et si l'augmentation du tonus myocardique, peut créer et entretenir une hypertension artérielle nette, les influen-

ces vasculaires sont de beaucoup plus fréquentes : qu'elles soient passagères, simples spasmes, ou plus durables, d'où hypertension purement fonctionnelle ou entretenue par des modifications structurales.

Ces influences peuvent être nerveuses ou humorales... mais le plus souvent nerveuses et humorales, l'une n'agissant que par l'intermédiaire de l'autre.

De nombreux faits expérimentaux confirment ces données, et des observations cliniques nous ont montré des hypertensions répondant directement à l'excitation ou à un fonctionnement pathologique d'un de ces facteurs.

Expérimentalement on a pu provoquer de l'hypertension par excitation de la région anté et rétro-hypophysaire, de la partie moyenne du globus (VAN Bogaert, LEINDOFER) : l'augmentation brutale de la pression artérielle par augmentation de la pression intra-ventriculaire est connue; au cours des interventions dans lesquelles une pression est exercée sur les troisième et quatrième ventricules on détermine une hypertension pouvant atteindre 36; les blocages postérieurs de la grande citerne sous cérébelleuse du liquide céphalo-rachidien réalisés par NAUNYN et SCHREBER, DIXON et HELLER par des injections irritantes aseptiques, agissent de la même manière.

La section des nerfs vaso-sensibles carotidiens et aortiques détermine des troubles permanents rappelant de près ceux que l'on observe dans l'hypertension artérielle humaine, troubles entretenus par le tonus vaso-moteur du sympathique ainsi libéré. Il y a une élévation notable et permanente de la tension artérielle (HERING, HEYMAN, BOUCKAERT et REGNIERS), une tachycardie, des modifications dans la réactivité respiratoire, une dilatation du cœur (KOCH, REGNIERS), une sclérose artérielle généralisée (NORDMANN), une hypertrophie de la cortico-surrénale, une dégénérescence du rein et une augmentation du volume des parathyroïdes (GOORMAGHTIGH).

Remarquons l'hypertrophie des parathyroïdes et des surrénales consécutives à la section des nerfs dépres-

seurs; d'autres expériences montrent l'intrication étroite des mécanismes régulateurs nerveux et hormonaux, ou, dans un sens plus extensif, humoraux...; la parathyroïdectomie supprime le réflexe carotidien; la choline, amine antagoniste de l'adrénaline, augmente dans le sang après thyroïdectomie (MAXIM et VASILIU) et aussi après compression des sinus carotidiens (DANIELOPOLU, DANIEL et PROCA); l'hypertension consécutive à la section des nerfs sensibles carotidiens et aortiques est due à un tonus sympathique plus élevé et en conséquence à une augmentation de l'adrénaline du sang (HEYMAN et BOUCKAERT). L'excès de CO₂ dans le sang produit une hypertension par action sur le centre vaso-moteur bulbaire et peut-être sur le sinus carotidien.

Quelques observations remarquables mais exceptionnelles sont superposables aux protocoles expérimentaux et fortifient ces conclusions. L'action prolongée de l'adrénaline ou de l'hypophyso-pressine chez l'homme est comparable à l'action chez l'animal. Nous ne ferons que rappeler l'hypertension paroxystique que les expériences de TOURNADE et CHABROL permettent de rattacher au développement d'une tumeur médullaire chromaffine de la surrénale; il existe des tumeurs de la cortico-surrénale qui peuvent s'accompagner d'hypertension permanente et solitaire (VOLHARDT, OPPENHEIMER, LANGERON-DELCOUR et LOHEAC-BABONNEIX); il est probable que la tumeur agit par excitation du splanchnique ou de la médullaire et hypersécrétion de l'adrénaline; la maladie de Cushing se caractérise par un syndrome polyglandulaire d'hyperfonctionnement conditionné par un adénome basophile du lobe antérieur de l'hypophyse, elle comporte presque toujours l'hypertension artérielle justifiée par l'hyperplasie médullaire surrénale, mais peut-être due aussi directement à l'hyperfonctionnement hypophysaire agissant par la surrénostimuline (lobe antérieur) et augmentation de l'hypophysopressine (lobe postérieur).

Une action, soit directe, soit réflexe, sur les centres presseurs peut s'accompagner de paroxysmes hypertensifs ou même d'hypertension permanente. De même une atteinte du système nerveux dépresseur.

CUSHING et Clovis VINCENT ont signalé la possibilité

d'hypertension artérielle chez des malades atteints de tumeurs cérébrales, surtout de l'hypophyse, mais aussi de la fosse cérébrale postérieure, l'hypertension persiste tant que l'on n'a pas enlevé la tumeur, et s'accompagne de symptômes rénaux si les accidents se prolongent.

ABRAMI, Jean GALLOIS et FOUQUET ont rapporté à la Société d'ophtalmologie une observation d'hypertension artérielle élevée apparue brusquement au cours d'une tumeur cérébrale.

Pour Mariano CASTEX les crises hypertensives des aortiques sont dues à une excitation du sympathique cervical fréquemment lésé au cours des aortites, excitation qui se transmet à la région hypothalamique comme l'ont montré expérimentalement KARPLUS et KREIDE.

TREMOLIÈRES et VERAN ont publié un cas d'hypertension paroxystique puis permanente et accompagnée d'insuffisance rénale due à une lésion du trijumeau à la suite d'un zona. A l'autopsie on pu constater des lésions intenses et très particulières des deux ganglions de GASSER.

JOSUÉ et PAILLARD ont montré un cas d'hypertension d'origine protubérantielle; RIST et KRANTZ, le rôle d'une atteinte du vague; VILLARET, BLOCH, BARIÉTY et LAPPAS, ont décrit un cas analogue avec compression du pneumogastrique droit par lymphosarcome du médiastin; HARVIER et BARIÉTY une hypertension produite par l'irritation du nerf laryngé au cours d'un cancer du larynx.

DUMAS (2) a décrit des crises hypertensives au cours d'un zona, crises qu'il attribue à une action du virus zostérien sur des ganglions rachidiens et peut-être sur les centres tensionnels; cette observation est comparable à celle de TREMOLIÈRES et VERAN, mais ici, au lieu de se terminer par une néphrite hypertensive tout est rentré dans l'ordre le zona terminé.

Etienne MAY et BROUET-SAINTON (3) ont relaté un cas intéressant où un facteur toxique, l'alcool, a produit une hypertension par névrite du système dépresseur. La compression du sinus carotidien qui normalement entraîne une chute de tension, n'a pas produit cette baisse pendant la maladie.

Analogue est l'observation de RIVET et AUBRUN (4) qui montre une poussée hypertensive et une crise épileptiforme ayant précédé un accès de délirium tremens et une polynévrite alcoolique.

Ainsi, quelques observations privilégiées montrent la possibilité d'hypertension par irritation des centres presseurs... mais ce sont les terminaisons vaso-motrices au niveau des parois vasculaires qui sont les plus exposées et se montrent les plus sensibles à toute irritation mécanique ou toxique (inflammation, épaississement, dégénérescence, etc...) et, si l'on admet que des lésions artériolo-capillaires (épaississement des divers éléments de la paroi avec prolifération de l'endothélium et dégénérescence hyaline ou lipoïde) peuvent être dûes elles-mêmes à un spasme durable des artérioles, il y a là un cercle vicieux qui peut expliquer la malignité et la progression inéluctable de certaines hypertensions.

Il n'est pas douteux en effet que des lésions inflammatoires ou dégénératives troublent les réflexes directeurs et régulateurs, et gênent l'adaptation coordonnée des principaux facteurs aux conditions optima d'activité. Le trouble peut d'ailleurs rester localisé et ne se traduire que par une vaso-constriction locale sans retentissement général sur la tension. Cette fonction générale de réglage est en effet plus autonome qu'on ne l'a cru longtemps et HERMANN et ses élèves ont montré sur des chiens sans moëlle, que, même après isolement du système sympathique du système nerveux central, la pression reste régularisée.

Les modifications de structure des parois vasculaires, qu'elles soient primitives ou secondaires à une hypertension fonctionnelle, sont donc cause d'hypertension par un processus d'irritation des terminaisons vasomotrices. Des expériences et des observations le montrent : MUSUGI, FAHR, ALSTROM et surtout KYLIN, par des chocs allergiques répétés, produisent des dilatations capillaires, plus tard ces vaisseaux s'hyperplasient et se spasment : l'hypertension est ainsi créée.

APPELRAAT, HANDOWSKY, par des doses de Vitamine D2 pure (1/10^e de mg. par kg. de poids d'animal) produisent des hypertensions persistantes de 4 à 5 cm. de Hg.

Ces animaux deviennent hypersensibles à l'adrénaline et font rapidement une sclérose vasculaire après ablation des thyroïdes. Les artérioles présentent un épaississement de la musculuse interne et de la media, et les capillaires des lésions analogues.

En clinique les observations de LERICHE ont montré que des oblitérations artérielles complètes par thrombose pure déterminent des lésions de nutrition infiniment moins graves que les oblitérations incomplètes s'accompagnant de lésions infectieuses ou toxiques de l'adventice.

Les variations physico-chimiques du milieu intérieur peuvent irriter elles aussi les terminaisons vasomotrices ou les centres. Le tonus des artères est influencé par des éléments myoneuraux qui semblent embryologiquement et histologiquement se rapprocher du tissu nodal et sont constitués par les cellules dites de Cajal.

Fibres lisses et tissu nodal sont très sensibles à toute une série d'excitants chimiques et physico-chimiques (P. H., CO 2, etc...) les moindres variations vers l'acidité produisent une vaso-dilatation; une acidité plus élevée ou l'alcalose franche produisent une vasoconstriction.

Rappelons l'effet de la choline, de l'ion potassium qui favorise la constriction, de l'histamine qui dilate les capillaires et contracte les artérioles, de l'acide adénosine-phosphorique, de l'adrénaline, de la pituitrine, de la sympathine...

Comme le dit BARD (5), un niveau tensionnel déterminé est aussi nécessaire au milieu intérieur que les autres constantes physiques et chimiques. N'est-il plus adapté à la pression osmotique des protéines du sérum (toujours augmentée chez les hypertendus pour GOVAERTS) il s'ensuit un trouble dans les échanges nutritifs, les métabolismes sont troublés, les constantes sont déplacées aiguillant dans des sens différents les réactions réversibles à équilibre très instable; d'où production de corps à action plus ou moins toxique pouvant exciter ou inhiber les terminaisons des nerfs régulateurs.

Rappelons à ce sujet que VILLARET, JUSTIN-BEZANÇON et de SÈZE ont montré que le ramollissement cérébral

consécutif à une thrombose athéromateuse de l'artère sylvienne, probablement par les troubles de nutrition provoqués, peut déterminer une véritable crise d'hypertension paroxystique distincte de la poussée hypertensive qui a causé l'ictus hémiplégique (6).

Cette hypertension que l'on peut rapprocher des hypertensions consécutives aux embolies cérébrales étudiées expérimentalement par ROGER, s'explique pour de SÈZE par l'excitation des nerfs sensibles accompagnant les artères cérébrales. Cette élévation de tension est une condition favorable dans de telles circonstances.

C'est d'une façon analogue que l'on peut expliquer les belles expériences de GOLDBLATT, reprises par ISRAEL : néphrosclérose et hypertension produites chez le chien par striction progressive de l'artère rénale, malgré l'énervation complète des reins avec décapsulation. Il s'agit probablement d'un trouble apporté aux métabolismes tissulaires du rein, d'une mise en liberté de substances tensives, et on peut penser à l'exagération d'un processus normal de régulation, particulièrement sensible dans le rein où le moindre trouble de l'irrigation peut avoir de si graves conséquences pour l'organisme tout entier.

Ces faits nous permettent d'envisager sous un angle nouveau le problème de l'hypertension rénale; dans les cas où l'évolution des faits a permis de supposer une relation de cause à effet entre la lésion rénale et l'augmentation de la tension, ce que nous savons de la vigilance et de la sensibilité des systèmes régulateurs ne nous permet pas de retenir l'hypothèse d'un simple barrage. Il est plus probable qu'il s'agit d'un dérèglement d'une des fonctions du rein considéré comme un élément vasculonerveux du réglage de la tension (glomérulites); ou d'une intoxication générale par déficience rénale, soit que des substances toxiques normalement évacuées soient retenues, soit que les modifications apportées aux constantes physico-chimiques du milieu humoral (P. H. en particulier) par cette déficience rénale, favorisent la libération ou l'activation de substances hypertensives (néphrites; les glomérulonéphrites peuvent combiner les deux facteurs). Une troisième hypothèse en rapport avec la précédente, a été envisagée par l'école allemande : le

rein (peut-être en tant qu'élément du réglage de la pression) serait très sensible aux troubles apportés par ces modifications de tension et, de son métabolisme troublé il résulterait une mise en liberté de substances hormonales à action tensives.

De même si le problème de l'hypertension permanente essentielle bénigne reste entier, l'hypothèse la plus probable était cependant celle d'une atteinte de l'ensemble ou d'une partie du réglage tensif...; celui de l'hypertension essentielle en rapport avec un spasme artériolaire généralisé, générateur de lésions artériolocapillaires, est en partie résolu si l'on admet, avec l'école allemande, l'existence d'un syndrome humoral spécial à l'hypertension maligne : les extraits de sang, les urines de ces malades auraient des effets caractéristiques et constants sur la pression des animaux d'expérience.

Ainsi, dans le problème de l'hypertension rénale, comme dans celui de l'hypertension essentielle maligne, la tendance actuelle est dans la recherche d'un substratum humoral et même toxique.

En résumé, la tension artérielle résultant de l'action du cœur et de la résistance vasculaire périphérique, est maintenue constante par un système régulateur, et toute variation physiologique ne peut résulter que de phénomène de défense ou d'adaptation de ce système à des conditions normales; et, de même, toute anomalie pathologique doit être due à une adaptation de ce système à des conditions anormales (l'hypo ou l'hypertension étant alors un moindre mal); à une réaction passagère, contre une agression; ou encore à un dérèglement ou une défaillance de ce système, soit par épuisement après surmenage, lutte trop longtemps prolongée, soit par cause infectieuse ou toxique ayant déterminé des processus inflammatoires ou dégénératifs de ces organes.

Avec l'intrication étroite de ses facteurs nerveux et humoraux, peu de problèmes de pathologie sont aussi complexes que celui de l'hypertension artérielle. Véritable « problème de pathologie générale de l'individu » (LAUBRY et DOUMER) peu illustrent aussi bien la phrase de notre Maître LOEPER : « En pathologie comme en

physiologie, dans la genèse d'un trouble comme dans l'entretien d'une fonction, un produit spécifique est l'intermédiaire entre le processus morbide et la réaction constatée, ici toxique, et là, hormone glandulaire ». (7).

RECHERCHE DE SUBSTANCES PRESSIVES DANS L'URINE

Cette hypothèse d'une cause toxique de l'hypertension n'est pas récente. BRIGHT y avait déjà pensé. HUCHARD (8) et DUJARDIN-BEAUMETZ attribuent les lésions aortiques des hypertendus, en dehors de celles qui proviennent de maladies chroniques (goutte, diabète) et de l'intoxication par certains poisons, aux excès et surtout aux erreurs de l'alimentation. METCHNIKOFF (14), se basant sur des études de pathologie comparée, établit des rapports entre l'artério-sclérose (qui à ce moment ne faisait qu'un avec l'hypertension) et la flore intestinale.

Les premières recherches ont porté sur l'urine; le premier travail sur ce sujet est de SELMI en 1880, puis BOUCHARD en 1884, donne un élan à la recherche de ces éléments toxiques dans l'urine, surtout les bases à type alcaloïdique.

En 1906, ABELOUS (9) isole une base hypertensive de la viande putréfiée, de formule $C_6 H_{11} N O_3$; ROSENHEIM en 1909 (10) retire de la putréfaction de placentas humains deux principes vaso-presseurs identiques à ceux isolés par BARGER et WALPOLE (11) de la viande putréfiée par des procédés différents de ceux d'ABELOUS. Ces derniers ont pu les caractériser comme l'Isoamylamine et la Tyramine.

En 1908, ABELOUS (12) retire de l'urine normale une substance basique soluble dans l'éther qui, physiologiquement, semble identique à celle obtenue de la viande putréfiée. Il la nomme Urohypertensine. Il extrait aussi une substance hypotensive : Urohypotensine. BAIN (13) reprend la question; une des bases serait l'Isoamylamine,

l'autre la Tyramine; elles sont absentes de l'urine des enfants de moins de 12 ans, le régime végétarien les réduit, l'augmentation est moindre avec la viande de volaille qu'avec la viande de boucherie.

Ces bases seraient absentes ou très diminuées dans l'hypertension, ceci étant dû à la diète ou à leur rétention; chez les gouteux avec tension normale ces bases sont excrétées à un taux normal.

GRANGER (15) employant la méthode de BARGER et WALPOLE, n'a pas retiré de produits hypertenseurs; l'extrait obtenu, à petite dose, n'a pas d'action, et à forte dose, il produit la chute de l'animal et la mort après deux à trois profondes inspirations.

Isolée suivant la méthode d'ABELOUS la substance n'a pas augmenté la tension du chien; suivant la méthode de BAIN légèrement modifiée elle n'a montré aucune action.

L'auteur prit alors un sujet soumis à un régime très carné et constipé avec de l'opium : il put extraire de son urine un extrait provoquant une légère augmentation de la tension. Mais sur des chiens anesthésiés à l'éther et en prenant la tension à la carotide par une canule il n'obtint aucun résultat avec des substances extraites de 37 urines.

En 1913, ETIENNE (16) étudie l'action sur l'appareil cardio-vasculaire des injections répétées d'Urohypertensine et d'Urohypotensine d'ABELOUS. Il obtint, sur certains lapins seulement, injectés avec l'Urohypertensine, des lésions très inconstantes au niveau de la crosse de l'aorte et de l'aorte descendante. Dans un cas, Athérome, — (non intensifié par le Ca Cl_2 , comme pour l'adrénaline) dans une autre petite dilatation anévrysmale en cupules. Ces lésions sont comparables à celles obtenues par LOEPER et BOVERI avec de la viande avariée.

Quant à l'Urohypertensine, seule ou avec Ca Cl_2 , elle n'a produit aucune lésion de la paroi aortique. Par contre, l'hypertrophie cardiaque est considérable chez les deux lapins traités avec l'Urohypertensine avec ou sans Ca Cl_2 ; l'Urohypotensine employée seule diminue l'indice cardiaque mais le cœur s'hypertrophie si, à l'Urohypotensine on ajoute Ca Cl_2 . De plus, un fait curieux est

l'énorme hypertrophie cardiaque produite par l'Urohypotensine sur des lapins ayant vécu plusieurs mois après avoir reçu de façon prolongée des séries d'injections d'Urohypotensine; il paraît y avoir hypertrophie plus qu'hyperplasie : il s'agit probablement d'une réaction de défense des mécanismes régulateurs tensionnels contre l'action hypotensive, réaction subsistant après la cessation du produit hypotenseur, l'hypertrophie du cœur serait donc secondaire.

DESGREZ, DORLÉANS et DORLIME insistent plutôt sur le rôle des dérivés oxypuriques (acide urique, xanthine, hypoxanthine.

DICKER arrive aux conclusions suivantes : (202).

1°) l'extrait alcoolique d'urines d'adultes normaux provoque chez un chien ou chez un chat une hypertension plus ou moins longue, plus longue que celle provoquée par l'adrénaline, mais cependant passagère (4 à 5 minutes);

2°) l'extrait alcoolique d'urine d'adultes hypertendus pâles provoque une hypotension de grande amplitude et de longue durée (souvent plus d'un quart d'heure);

3°) les urines d'adultes hypertendus artério-scléreux sont sans effet ou les variations sont insignifiantes.

Les variations de tension observées sont d'origine périphérique et attribuables à des modifications de calibre des vaisseaux.

Le corps hypertenseur des urines normales, soluble dans l'eau, l'éther, l'alcool, dialysable, non absorbable par le noir animal n'est précipité ni par l'acétate de plomb, ni par le sublimé.

Il donne une réaction de MILLON positive, ce qui indique une fonction phénol.

Dans l'urine normale ce corps est accompagné d'un corps hypotenseur soluble dans l'éther, insoluble dans l'alcool, et précipité par l'acide oxalique. En solution alcoolique, seul le premier existe : FREY et KRANT ont étudié le deuxième, il ne dialyse pas et est retenu par le noir animal. Il ne contient ni nucléines, ni urée, ni acide

urique, ni créatinine, ni indican, ni indol, ni scatol, ce n'est ni de la choline, ni de l'histamine, et il semble être composé de radicaux aminés à poids moléculaire élevé.

Quant à la nature du corps hypertenseur ce n'est pas de la guanidine, car les réactions sont différentes, ni de l'adrénaline. Il semble qu'il s'agisse de l'isoamylamine et de la tyramine de BARGER et WALPOLE.

Chez les hypertendus pâles, l'action hypotensive de l'extrait alcoolique n'est pas dû au corps hypotenseur des urines d'individus normaux (l'autre étant retenu) car ce dernier est précipité par l'alcool. Rien ne permet de dire que se soit la choline mais il agit sur la tension et le cœur d'une façon analogue à elle.

Cependant, ELLIOT et NUZUM (17) n'ont pas retrouvé ces substances dépressives dans les urines d'hypertendus.

WOLHEIM et LANGE (18) ont trouvé dans l'urine des gens normaux comme des malades une substance dépressive différente de la choline, de l'histamine, de la kallikreine, et aussi du prolan, bien qu'on la trouve surtout en abondance dans l'urine des gravidiques. Expérimentant sur des lapins ou des chats peu ou pas endormis (les chiens ne conviennent pas) ils constatent une action hypotensive et une augmentation de l'amplitude du pouls. Cette substance a été trouvée dans 67 cas sur 69; elle manquait complètement dans 38 cas d'hypertension essentielle ou elle n'existait qu'en quantité minime; il n'y eut qu'une seule exception. Ils proposent d'appeler cette substance « detonine ».

BOHN et HAHN (19), traitant les urines fraîches par le charbon activé absorbent des substances hypertensives et dépressives; l'acétone élimine la plus grande partie de ces dernières et l'alcool s'empare des substances hypertensives et du reste des substances hypotensives. Ils ont constaté dans l'urine des malades hypertendus pâles une augmentation des substances hypertensives qui manque dans l'urine des gens normaux et des hypertendus rouges. Très vraisemblablement il y a en même temps diminution des substances dépressives.

En utilisant comme absorbant le gel de silice, l'effet

hypertensif n'était pas précédé d'une phase hypotensive comme précédemment. Ce principe hypertensif qui semble analogue chimiquement et biologiquement à celui que l'on extrait du sang des hypertendus pâles rappelle le principe antidiurétique et hypertensif de la post-hypophyse, sans que l'on puisse en préciser la nature exacte.

COESTER (20) reprend le problème en employant une méthode permettant de préparer un extrait purifié au lieu de l'extrait non purifié utilisé jusqu'à présent.

Cet extrait pur contient deux fractions : l'une a une action antidiurétique spécifique et une action hypertensive précédée d'une phase dépressive, l'autre a une action hypertensive pure.

Il conclut de ces expériences que ces extraits purifiés qu'ils soient obtenus de gens normaux, d'hypertendus rouges ou d'hypertendus pâles, ont la même action sur la tension et la diurèse de l'animal.

C'est aussi, à peu près, les conclusions de KAPPS, FERIS, TAYLOR et WEISS (21) qui établissent :

1°) Que les substances pressives des urines d'hypertendus de tous types n'existent pas en plus grande quantité que chez les sujets normaux, à en juger par l'augmentation de pression sous leur influence.

2°) L'extrait acétonique contient plus de substances pressives et moins de substances dépressives que l'extrait alcoolique.

Cette substance pressive n'est ni l'hormone post-hypophysaire, ni l'adrénaline. C'est une substance stable, soluble dans l'eau, agissant plutôt sur les centres que les terminaisons. Pour eux, les différences dans l'activité pressive des substances provenant de ces diverses sources ne permettent pas de conclusion précise car les méthodes d'extraction comme les tests manquent de précision.

Comme on le voit, la question de la présence dans l'urine des hypertendus pâles ou rouges de substances à action spécifique sur la pression n'est pas résolue; il fallait d'ailleurs s'y attendre, car d'un côté, il est difficile d'établir un rapport entre la proportion dans l'urine

et dans le sang, et de l'autre, le rein n'est pas seulement un filtre, il possède des fonctions d'oxydation, d'hydrolyse, de synthèse, etc... qui peuvent modifier, détruire, ou peut-être même créer de semblables substances.

RECHERCHES DANS LE SANG

Beaucoup plus intéressantes et beaucoup plus concluantes pouvaient être les recherches dans le sang : trois méthodes ont été employées :

1°) Les uns ont cherché à mettre en évidence un pouvoir vaso-constricteur dans le sérum ou l'extrait de sérum en perfusant une grenouille ou un réseau capillaire de mammifère.

2°) D'autres ont essayé de caractériser dans le plasma, le sérum ou l'extrait de ces humeurs une substance hypertensive connue.

3°) Enfin un petit nombre d'auteurs ont essayé de provoquer une hypertension en injectant à un animal du sérum ou des extraits de sang provenant de patients hypertendus. Cette dernière méthode présente de nombreuses causes d'erreurs comme nous le verrons plus tard.

Employant la première méthode, KAHLSON et WERZ (22) signalent dans le sang des sujets hypertendus, thyro-toxiques ou fébricitants la présence de substances constrictant les vaisseaux dans l'oreille de lapin perfusée.

HAUTSCHMANN (23) utilisant la même technique observe cet effet vaso-constrictif tant chez les hypertendus essentiels que néphritiques.

Employant une méthode un peu particulière, HULSE (24) a montré que l'élévation de pression sanguine des néphritiques est due à la présence dans leur sang d'une substance analogue aux polypeptides.

Cette substance a été trouvée dans le sang par deux méthodes :

La première consiste à injecter le sérum de ces sujets à des animaux qui deviennent ainsi plus sensibles à l'action de l'adrénaline; les sérums des patients normaux ou atteints d'hypertension essentielle ne donneraient pas cette sensibilisation.

Par la deuxième méthode il mettait en évidence, dans le filtrat sanguin des néphritiques hypertendus privé de ses protéines par l'acide trichloracétique, une augmentation de l'azote aminé titrable au formol après hydrolyse (25).

Il en conclut que des substances polypeptidiques sont déversées dans le sang de ces patients et causent la sensibilisation à l'adrénaline; ni les sujets normaux, ni les hypertendus essentiels ne montrent d'augmentation dans le taux de cet azote aminé.

La première méthode a été critiquée par PAGE (cf. plus loin); pour lui il n'y a pas de différence à la réponse à l'adrénaline, qu'il s'agisse de sang provenant d'individus normaux, néphritiques, ou hypertendus essentiels; d'ailleurs l'adrénaline injectée à répétition à elle seule augmente la réponse.

Les résultats obtenus par la deuxième méthode, n'ont pu être confirmés par JACKSON, SHERWOOD et MOORE (26) ni plus récemment par BECKER et HERMANN (27).

En 1924, GHEORGHIAN et NICULESCU (28) ont injecté dans la jugulaire de lapins anesthésiés des quantités inférieures à 5 cc. de sérum provenant de malades hypertendus sans lésions rénales. Ils ont observé une hausse de la pression, soit immédiate, soit tardive, de courte ou de longue durée, variant de 4 à 27 millimètres de mercure.

En 1926, DANZER, BRODY et MILES (29) ont injecté à des chats uréthanisés 10 à 20 cc. de sang total provenant de sujets hypertendus, les animaux ayant auparavant été désensibilisés vis-à-vis de ce sang. Dans la majorité des cas, ils ont observé une élévation de la pression artérielle variable en intensité et en durée, qu'ils n'observent pas avec le sang des sujets normaux ou hypotendus.

Mais l'année suivante, CURTISS, MONCRIEFF et WRIGHT (30) reprenant ces expériences sur des chats décérébrés

et désensibilisés n'ont pas obtenu de hausse de la pression avec le sang de cinq patients hypertendus.

C'est à ce moment que paraissent la série des travaux de VOLHARD et de son élève BOHN, puis de BOHN et SHLAPP (31) ; ces travaux, d'un très grand intérêt clinique et biologique précisent le problème.

VOLHARD, en effet, oppose l'hypertension rouge résultant d'une part de troubles de la régulation neurohormonale, d'autre part, des modifications de l'excitabilité des artères, à l'hypertension pâle des néphritiques et des éclamptiques, qui aurait pour origine un spasme vasculaire déterminé par la présence de substances hypertensives dans le sang circulant.

BOHN sur sa suggestion cherche à démontrer l'existence de ces substances hypertensives :

Il mélange du sang citraté et désalbuminé à 6 ou 7 volumes d'alcool à 96° ; après agitation répétée, il laisse le mélange à la glacière pendant 5 heures, il filtre et ajoute au filtrat trois fois son volume d'alcool absolu. Il filtre à nouveau et évapore dans le vide à 40°. L'extrait est repris dans du sérum physiologique pour ramener au volume initial. Il emploie comme animaux réactifs des chats, à qui il fait subir une préparation minutieuse : anesthésie à l'uréthane, curarisation, respiration artificielle, atropinisation ou saignée si la pression initiale est supérieure à 12, mesure préalable de la sensibilité à l'adrénaline. L'extrait à la dose de 10 à 20 cc. est injecté dans la jugulaire.

Sur 235 sujets, dont 100 étaient normaux ;

76 présentaient une hypertension rouge,

58 une hypertension pâle,

Il constata que certains extraits, donnaient une élévation de pression carotidienne d'environ 20 millimètres de mercure, atteignant rarement 30 millimètres, se prolongeant 5 à 10 minutes, rarement une demi-heure.

Cette réaction est positive quand les sujets sont atteints de néphrite aiguë, subaiguë ou chronique avec hypertension, de néphrite saturnine, d'éclampsie, de compression des uretères, avec hypertension et de reins polykystiques.

Elle est négative dans l'hypertension rouge, la néphrite en foyer et la néphrite chronique sans hypertension.

Poussant plus loin ses recherches il précise qu'il s'agit d'une substance vaso-constrictive à action périphérique. Il obtient avec elle la contraction d'un segment de veine isolé, et aussi la contraction des vaisseaux de l'oreille du lapin préparé suivant la technique de KRAWKOW-PISSENSKI (32).

La ou les substances actives sont solubles dans l'alcool, l'éther et l'eau, elles existent en petite quantité dans l'ultra-filtrat de sang (33).

Il constate aussi qu'avec l'augmentation de l'insuffisance rénale l'effet pressif biologique diminue et devient dans l'urémie l'inverse c'est-à-dire un effet dépressif; au début de la néphrite aiguë on a pu également déceler des substances dépressives dans l'extrait plasmatique alcoolique et on ne trouve de substances pressives qu'à partir du huitième au dixième jour.

Des observations analogues ont été faites dans la pré-éclampsie et l'éclampsie des gravidiques (34).

Pour eux, il existerait donc dans le sang des hypertendus pâles des substances hypertensives en majorité, et chez les gens normaux et les hypertendus rouges des substances dépressives en majorité, tandis que la nature chimique des premières semble inconnue, celle des secondes se rapproche de la choline.

Ainsi l'hypertension pâle pourrait être due à une combinaison de deux facteurs : augmentation des substances pressives, diminution des substances dépressives; ces substances pressives, réparties dans la circulation, provoqueraient une vaso-constriction généralisée, cause de l'hypertension pâle. Ceci est en accord avec l'observation clinique qui ne décrit de phénomènes ischémiques que dans l'hypertension pâle.

Ces résultats sont analogues à ceux de HULSE qui ne trouve de substances hypertensives que dans le sang des malades avec hypertension pâle et pas dans les autres hypertensions (35).

Ces expériences concluaient du moins pour l'hyperten-

sion pâle à un substratum toxique. Elles ont eu un retentissement considérable et ont donné un nouvel élan aux recherches, qui, les unes les ont confirmées les autres controuvées.

Au moment où VOLHARD publiait ses premiers travaux, une communication d'ANSELMINO et HOFFMANN (36) opérant avec un ultra-filtrat de sang d'éclampsiques ramené à ph 4, concluait à une action antidiurétique et hypertensive semblable à celle produite par l'hormone de la post-hypophyse, action retrouvée par BODENSAB.

Mais il faut dire que THÉOBALD (37), BYROM et WILSON (38), HURWITZ et BULLOCK (39) n'ont pas confirmé les conclusions d'ANSELMINO et HOFFMANN.

WAKERLIN et BRUNNER (40), GIORDANO, MOSTTI et CER-
RUTTI (41), à leur tour confirment les expériences de BOHN; REYNGOLD (42) arrive aux mêmes conclusions par une technique différente (mise en évidence du pouvoir vaso-constricteur des extraits sur les vaisseaux isolés).

MARX et HEFKE (43) ont préparé des extraits de sang par une méthode analogue, à celle de BOHN. Ils ont utilisé comme réactif le chien non anesthésié entraîné préalablement à des mesures de pression au riva-rocci; 10 à 15 cc. d'extrait provenant de 100 cc. de sang étaient injectés par Voie I. V. Ils ont étudié 37 malades. Les extraits provenant d'individus normaux ou artério-scléreux, produisent une hypertension très passagère, mais quand il s'agit d'une néphrite hypertensive on peut obtenir une augmentation de pression pouvant atteindre 45 millimètres de mercure et durant parfois deux heures.

La même année, ELLIOT et NUZUM (44) injectent à la dose de 3 cc. par kilo dans la jugulaire de lapin anesthésié, du sang total citraté à 0,4 %, prélevé chez des patients, les uns hypertendus, les autres normaux. Dans les deux cas il observent une augmentation de la pression suivie d'une chute de longue durée. Ces deux effets successifs existent toujours, mais sont exagérés quand on injecte du sang d'hypertendu. WEISER (45) insiste sur la constance de l'hypertension obtenue par la méthode de BOHN, même quand les expériences se succèdent à des intervalles très courts.

On peut encore citer comme travaux confirmatifs ceux de HAUTSCHMANN (46), et de KURÉ, NAYAYA, MURAKAMI et OKINAKA (47).

L'Ecole Belge avec DICKER, GOVAERTS, a fait des recherches très intéressantes tendant à la vérification des théories de VOLHARD et BOHN.

DICKER (48), a cherché à mettre en évidence, par des épreuves cliniques, la différence de nature entre les deux sortes d'hypertension; il a constaté que dans l'hypertension essentielle (hypertension rouge de VOLHARD) la pression s'abaisse sous l'action du véronal et de l'hyperpnée, elle diminue également par injection sous-cutanée d'adrénaline.

La surface moyenne de la zone d'érythème est de 21 centimètres pour l'histamine et de 14 centimètres pour l'acétylcholine, c'est-à-dire, presque identique à celle que l'on trouve chez les individus normaux.

Au contraire, chez les hypertendus néphritiques la pression artérielle n'est modifiée, ni par le véronal, ni par l'hyperpnée, l'adrénaline produit l'exagération de l'hypertension, la zone d'érythème par l'histamine ou l'acétylcholine, est nettement réduite.

Il semble donc, que dans l'hypertension essentielle, la tension artérielle soit fortement influencée par des actions portant sur le système nerveux central; dans l'hypertension toxique, elle semble due à une constriction permanente du système artériel périphérique.

Expérimentalement (49) il observe que chez le chien rendu hypertendu, par le méthode de GOLDBLATT, LINCH, HANZAL et SUMMERVILLE (50) (pincement de l'artère rénale), l'extrait alcoolique du sérum s'est montré nettement hypertenseur; cette action offre le même caractère que l'hypertension déterminée chez le chien, par injection d'extrait de sérum provenant de malades atteints de néphrite hypertensive. La hausse est immédiate, prolongée, accompagnée de bradycardie et de ralentissement du pouls.

PICK (51) crée une hypertension expérimentale chez le chien en injectant du kaolin dans la citerne occipi-

tale suivant le procédé de DIXON et HELLER (52). Il a pu observer que le sang des animaux ainsi hypertendus exerçait une action hypertensive intense et durable si on l'injectait à d'autres chiens.

ISRAEL (206) provoquant chez un chien l'hypertension par la même méthode de GOLDBLATT, mais en prenant bien soin d'énervier complètement le rein, confirme la probabilité d'un mécanisme humoral.

D'ailleurs GOLDBLATT et WILLIAMS WARTMANN (53) ont repris leurs expériences sur quatre chiens anesthésiés à l'éther en les faisant précéder d'une laminectomie et d'une section des racines antérieures de D. 6 à L. 2. Dans ces conditions, l'augmentation de pression par pincement de l'artère rénale n'est pas modifiée.

Cette probabilité d'un mécanisme humoral dans ces hypertensions expérimentales est confirmée par les expériences de HOUSSAY et FASCIOLO d'abord, qui ont constaté que si l'on greffe, par union vasculaire au cou, ce rein ischémié à un chien chloralosé, aussitôt la pression de ce chien s'élève (54); par HOUSSAY et TAQUINI ensuite dont les expériences ont montré que chez les chiens hypertendus par la méthode de GOLDBLATT, le plasma citraté de sang veineux du rein ischémié produit une action vaso-constrictive très nette et constante sur la préparation de Lavven-Treudelenbourg; on observe une réduction moyenne de 63 % du nombre de gouttes. Le plasma du sang veineux du rein normal ne produit que des effets faibles ou nuls (réduction de 2,8 %) du nombre des gouttes). Le sang urémique des néphrectomisés n'est pas constricteur.

L'action vaso-constrictive du plasma veineux rénal des hypertendus comparée à celle du sang veineux d'autres organes montre que le rein ischémié produit une action vaso-constrictive, le liquide obtenu par ultra-filtration ou désalbumination s'est avéré inactif.

La présence de tissu rénal sain rend plus lente, plus faible, moins persistante cette hypertension; sur une hypertension stable ou en diminution, l'ablation de l'autre rein produit une augmentation.

La substance vaso-constrictive produit son effet indirectement et indépendamment de la surrénale (55).

Tout récemment, SOLANDT, NASSIM et COVYAN, en établissant une circulation croisée, ont vu que chez le chien normal de grosses quantités de sang de chien hypertendu par la méthode de Golblatt n'amènent pas d'hypertension. Chez le chien néphrectomisé, au contraire, la pression s'élève immédiatement sous l'action de ce même sang. Ils concluent qu'il existe une substance hypertensive dans le sang des chiens hypertendus par cette méthode, et que le rein normal empêche cette substance de produire son effet (209).

Quittant le terrain expérimental pour le terrain clinique, nous rapporterons l'observation curieuse de FREEMAN (56). Chez un malade une plaque athéromateuse qui obstruait une artère rénale réalisa un cas d'hypertension analogue à celle réalisée par ligature ou compression artérielle chez le chien.

Plus récemment BLACKMANN a rapporté que dans 55 cas d'hypertension artérielle, la section transversale des artères rénales principales montra 43 fois des plaques d'artério-sclérose envahissant la lumière des artères. Il conclut qu'il n'est pas invraisemblable que ces lésions artérielles aient causé une occlusion partielles des artères rénales et de leurs branches suffisante pour provoquer une hypertension artérielle chronique par le mécanisme que GOLDBLATT a réalisé expérimentalement (57).

BERNAL (58) a obtenu une élévation très nette de la pression artérielle et une mydriase en injectant à un sujet dont la pression artérielle n'est pas modifiée par l'injection d'une quantité supérieure de sérum ou de sang, 300 cc. de sang d'un malade en hypertension paroxystique.

GOVAERTS et DICKER (59) ont vérifié sur de nombreux malades les conclusions de VOLHARD et de BOHN.

Ils ont trouvé que : 1°) le sérum quelquefois, le liquide céphalo-rachidien et l'extrait alcoolique de sérum des néphritiques hypertendus ou des éclamptiques exercent une action hypertensive très intense quand on l'injecte par voie intra-veineuse chez le chien chloralósé

aux doses de 10 cc. pour le liquide céphalo-rachidien ou de 5 cc. pour le sérum ou son extrait.

L'hypertension ainsi provoquée est variable (2 à 10 cc.), mais elle peut être très élevée et se prolonger plus de 16 minutes.

Elle est immédiate, non précédée d'hypotension et s'accompagne toujours de bradycardie et de ralentissement respiratoire considérable.

3°) Ces substances ne résultent pas d'une modification du sérum *in vitro*, ni de la coagulation car elles existent dans le liquide céphalo-rachidien.

Elles sont solubles dans l'alcool, elles résistent à des conditions inactivant l'adrénaline et la pituitrine (chaleur et dessiccation); leur action sur la pression du chien ressemble à celle de la tyramine.

Il semblerait donc que la question fut résolue; cependant, nombre d'auteurs ne confirment pas ces résultats.

LANGE (60) conclut bien à un mécanisme humoral, mais par un processus différent. Pour lui, tous les organes des animaux et de l'homme contiennent une substance hypotensive et vaso-dilatatrice. Cette substance cause chez l'homme une hypotension avec une augmentation de la masse sanguine circulant et du volume minute. La dilatation porte surtout sur les artérioles. Le point d'attaque étant la fibre contractile et non le nerf. Cette substance existe normalement dans le sang et est sécrétée par l'urine sans être modifiée. La teneur dans le sang et l'urine ne dépendent ni de l'alimentation, ni des moments de la journée. Dans l'hypertension cette substance présente des variations quantitatives et qualitatives.

Avec FÉLIX il trouve dans les cas d'hypertension essentielle une diminution d'une substance spécifique dépressive dans le sang et une augmentation dans l'urine; et dans les cas d'hypertension par néphrite, une diminution dans l'urine et une augmentation dans le sang.

Ils émettent la théorie que l'hypertension essentielle est en rapport avec une diminution du seuil rénal pour cette substance dépressive, d'où baisse de la concentra-

tion dans le sang et augmentation des processus vaso-constricteurs.

DE WESSELOW et GRIFFITH (61) employant des extraits préparés suivant la méthode de BOHN ont obtenu chez le chat une hypotension suivie d'une hypertension de 20 mm. mais les résultats ont été identiques, que le sang provienne d'individus normaux ou atteints d'hypertension essentielle ou maligne.

KONSCHEGG (62) a modifié la méthode d'extraction de BOHN de façon à éviter la précipitation des substances actives avec les albumines et a conserver les lipoïdes. Dans ces conditions, il retrouve ces substances pressives dans toutes les hypertensions rouges ou pâles.

L'effet pressif chez le lapin est proportionnel à la tension du donneur. Il rappelle que MARX et HEFKE avaient trouvé ces substances dans des états étrangers à l'hypertension comme l'épilepsie.

Employant exactement la technique de WOLHARDT et BOHN, AITKER et WILSON n'ont pas retrouvé ces substances vaso-pressives dans le sang de neuf hypertendus pâles (63). DOCK et RYTAND chez les rats rendus hypertendus par néphrectomie n'ont pas trouvé de substance pressive dans le sang. GOVAERTS lui-même est revenu sur ses précédentes conclusions et dans une récente communication (64) il dit n'avoir pu renouveler ses expériences. De même LEITER (65) partant du sang d'hypertendus n'a pu provoquer d'augmentation de pression chez le chien; chez le rat il obtient une augmentation dans 44 % des cas, mais ces augmentations sont indépendantes du type de l'hypertension et même de la présence ou non d'hypertension. C'est aux mêmes conclusions qu'arrivent WESTPHALL et SIEVERT (66); ils ont démontré l'augmentation de ces substances hypertensives dans l'hypertension essentielle comme dans l'hypertension pâle, les ultra-filtrats de sang d'hypertendus essentiels se sont même montrés plus actifs que deux des hypertendus pâles. Leurs résultats confirment ceux de HAUTSCHMANN, KALHSON et WERZ, KENKURÉ. La différence de ces résultats avec ceux de BOHN peut ici être expliquée par les procédés très différents d'extraction.

Chez nous, RISER, PLANQUES et DARDENNE (67) avec

les extraits de sang préparés avec la technique de BOHN et d'après une technique personnelle, ont effectué des recherches sur des sujets normaux, et des hypertensions bénignes ou malignes. Ils n'ont pas pu mettre en évidence la moindre propriété spécifique permettant une discrimination.

De même, HEYMANS et BOUCKAERT (68) usant d'une technique très précise (par un pléthysmographe très sensible ils enregistrent sur un chien anesthésié au chloralosane et sensibilisé aux vaso-constricteurs par la cocaïne, les variations du volume de la rate après injection dans l'artère splénique du produit à étudier) n'ont pas trouvé dans le sang veineux de chien en hypertension expérimentale par la méthode de GOLDBLATT d'augmentation de corps vaso-constricteurs.

Ils en ont trouvé dans l'hypertension expérimentale par section des 4 nerfs modérateurs, mais, pour eux, l'effet hypertensif est dû ici à une augmentation du tonus-sympathique et consécutivement à une augmentation de la teneur en adrénaline du sang.

Ceci correspond aux conclusions de PRINZMÉTAL, BEN FRIEDMANN, et OPPENHEIMER (69). Ces auteurs, partant du fait que le principe presseur du rein du lapin a des affinités pour les globulines, ont essayé d'extraire une fraction globulinique hypertensive du sérum de l'homme et du chien atteints d'hypertension permanente. Ils ont employé la méthode de 1/2 saturation au sulfate d'ammoniaque; leurs résultats ont été négatifs.

J.-H. PAGE a critiqué les procédés d'extraction suivis par des auteurs allemands (70). Employant une méthode d'extraction très soignée, évitant les causes d'erreurs (extrait déprotéidé et délipidé, évaporation totale de l'alcool, P. H. fixe, emploi immédiat), il arrive aux conclusions suivantes :

a) Le plasma humain, le liquide d'Ascite et le liquide céphalo-rachidien normaux, contiennent une substance ayant une action puissante et prolongée sur la pression quand on l'injecte à des animaux témoins.

b) Cette substance a les propriétés d'une base organique, elle est extraite par l'alcool, soluble dans l'eau et

l'acétone, reprise de l'eau par le chloroforme et peu thermostable. Les colloïdes du plasma semblent la retenir par absorption car elle n'apparaît pas dans l'ultra-filtrat et elle est libérée par la coagulation des colloïdes par l'alcool. Ce n'est pas la coagulation elle-même qui la produit.

c) Il semble que cette substance agisse par l'intermédiaire du système nerveux central; en effet :

1°) L'intégrité fonctionnelle du système nerveux central est nécessaire et les animaux non anesthésiés ont une réponse plus forte.

2°) La section de la moelle abolit la réponse, une ablation progressive du cerveau jusqu'au bulbe n'altère pas la réponse, mais, si l'on dépasse ce niveau, la réponse est diminuée.

3°) Il semble qu'il y ait dans l'extrait des substances sensibilisant le réflexe sino-carotidien.

4°) Il n'y a pas de parallélisme entre les réponses des drogues agissant sur le système vasculaire-périphérique et celle de ces extraits.

5°) L'ablation des surrénales ne modifie pas la réponse.

d) L'augmentation de la pression est probablement due à une vaso-constriction des splanchniques.

e) Qu'elle est la nature de cette action sur le système nerveux central ? Cette étude est très ardue, on peut seulement dire que l'effet sur les vaisseaux, sur la sensibilité du réflexe sino-carotidien et sur la réponse à l'hyperpnée provoquée varient beaucoup durant une expérimentation sur des animaux anesthésiés.

f) Il n'y a pas d'augmentation de ces substances spécifiques dans le sang des hypertendus, de quelque nature que soit cette hypertension.

Dans un travail plus récent, PAGE est revenu sur la question et il signale que les extraits de liquide céphalo-rachidien prélevé à l'autopsie dans les ventricules cérébraux des malades atteints d'hypertension maligne ou de néphrite hypertensive contiennent des substances hy-

pertensives en quantité plus grande que le liquide ventriculaire prélevé à l'autopsie des patients non hypertendus. Les substances actives paraissent concentrées dans le liquide céphalo-rachidien prélevé par ponction lombaire. Leur action sur la pression fait défaut chez l'animal privé de son système nerveux central par décérébration et section de la moëlle.

On peut retenir des travaux de PAGE, la nécessité de l'intégrité du système nerveux central et l'abondance de ces substances pressives dans le liquide céphalo-rachidien. Il est probable qu'il s'agit d'une action directe sur les centres-réflexes des mécanismes régulateurs (réflexes sino-carotidiens etc...) et que le passage de ces substances dans le liquide céphalo-rachidien est nécessaire pour déclencher une modification de la tension. Cependant, les épreuves cliniques de DICKER concluaient à une action d'origine périphérique.

Comme on le voit ces recherches sont loin d'être concluantes, les résultats sont souvent assez contradictoires suivant les techniques ou même suivant les expérimentateurs. Il faut compter avec les artifices des préparations quand il s'agit d'un sujet d'études aussi complexe, aussi fragile que le sérum ou le sang, et il est certain que beaucoup d'expériences ne sont pas comparables, les circonstances n'étant pas exactement superposables. Rappelons que, par exemple, O'CONNOR (71) a montré que la coagulation fait apparaître dans le sérum des substances vaso-constrictives agissant comme l'adrénaline; cet effet vaso-constricteur se manifeste, que l'on prenne comme test la grenouille (préparation de LAWEN-TREUDELENBOURG) ou l'oreille de lapin (préparation de KRAWKOW-PISSENSKY) (72).

Ces substances vaso-constrictives apparaîtraient au cours de la coagulation par suite de la destruction des plaquettes sanguines (73).

FREUND (74) a montré que chez le chien anesthésié, l'injection de sérum frais provenant du même animal ou d'animal de même espèce produisait selon le temps écoulé depuis la coagulation tantôt une chute de pression, tantôt une élévation.

Mais surtout, comme nous l'avons déjà dit, il faut compter avec l'action des mécanismes régulateurs qui compense l'action passagère. Ces expériences sont loin de reproduire ce qui se passe en pathologie normale, ou, s'il s'agit d'un facteur toxique (nous laissons de côté l'hypertension paroxystique et l'éclampsie qui sont des cas un peu particuliers) celui-ci doit être déversé continuellement dans le milieu humoral et on peut admettre que le système régulateur s'épuise à la longue ou que sa sensibilité s'émousse sous ces excitations continuelles.

Une seconde hypothèse est possible, qui complique encore plus le problème. C'est que là où les substances toxiques en question peuvent n'avoir aucune action spécifique ou immédiate sur la tension et n'agir que comme toxique neurotrope ou crinotrope, produisant à la longue une inflammation ou une dégénérescence des systèmes neuro-endocriniens. Les observations de DUMAS, de MAY et BROUET-SAINTON, de RIVET et AUBRUN relatées plus haut montrent la possibilité pour des corps comme l'alcool, le virus zostérien, d'agir de cette façon. On pourrait donc penser à une atteinte directe des centres régulateurs de la pression produisant un spasme vasculaire permanent, analogue à la rigidité musculaire permanente de la maladie de Parkinson par atteinte de certains noyaux gris du mésocéphale. On voit combien la question est complexe. Cependant la plupart de ces expériences sont des expériences comparatives; un même procédé d'extraction donne un extrait actif, quand il s'agit d'hypertendus pâles et n'en donne pas avec les individus normaux; une substance pré ou néo-formée existe dans un cas et pas dans l'autre. Quelle est cette substance ? De nombreuses hypothèses ont été émises touchant à sa nature et de nombreux travaux effectués pour la vérifier. Nous allons rapidement les passer en revue.

NATURE DES SUBSTANCES PRESSIVES MISES EN CAUSE

On peut expliquer l'influence de la composition chimique des humeurs sur la tension de deux façons : soit par manque d'un constituant normal ayant une action hypotensive, et il semble bien, en effet, que les mécanismes régulateurs de la tension procèdent par action hypotensive. Nous serions tous en puissance d'hypertension continuellement freinée par des mécanismes dépresseurs.

Soit aussi, par présence dans les humeurs d'un constituant anormal, ou normal en quantité exagérée à action hypertensive.

Il est à remarquer que les corps invoqués dans les deux cas appartiennent à la fonction chimique amine. Nous avons rappelé qu'il y a longtemps déjà, HUCHARD, DUJARDIN-BEAUMETZ, METCHNIKOFF, avaient attribué l'hypertension à la résorption des corps libérés par la putréfaction intestinale. En 1876, Armand GAUTIER et SELMI, avaient commencé à les étudier et montré qu'ils étaient constitués par des bases aminées. A leur suite, de nombreux chimistes ont isolé les amines provenant par décarboxylation des principaux acides aminés constituant des albumines. Cette hypothèse d'attribuer à des bases aminées un rôle important dans la genèse de l'hypertension était d'autant plus séduisante que les recherches chimiques effectuées sur les hormones hypertensives les montraient de nature analogue, et que quelques-unes de ces bases aminées produites par la putréfaction étaient très proches chimiquement et pharmacologiquement de ces hormones.

Nous n'étudierons dans notre travail que les bases

aminées toxiques capables de troubler les mécanismes régulateurs neuro-endocriniens.

Nous passerons rapidement sur les hypertensions d'origine hormonale dûes par exemple à l'adrénaline ou à la vaso-pressine, bien qu'ici encore une origine primitivement toxique ne soit pas impossible. Il est certain que certaines hypertensions sont dûes à l'excès de l'une de ces deux hormones dans les humeurs. Rappelons les hypertensions dûes à des tumeurs de la surrenale. T. KJELLIN et KYLIN (75) ont mis en évidence la présence de prolan a dans le liquide céphalo-rachidien des hypertendus essentiels; KYLIN et KORANYI (76) ont décrit un syndrome d'hypertension-glycémie, qu'ils ont reproduit chez le lapin par greffe d'hypophyse de veau.

MARCANO (77) a trouvé dans 13 cas sur 49 d'hypertension essentielle cliniquement et anatomiquement déterminée un envahissement de la post-hypophyse par des cellules basophiles, 6 autres cas ont montré une moindre altération, il n'y a pas de proportion entre le degré d'hypertension et ces lésions. Il conclut à une émigration des cellulés basophiles dans l'hypophyse pendant l'hypertension et ce n'est pas l'unique cause. Pour DICKER il existe dans l'urine des hypertendus essentiels une substance dont l'action sur les organes génitaux de la femelle impubère rappelle celle du prolan. Si elle existe dans les urines normales, elle ne paraît pas s'y trouver en grande quantité; sa présence en quantité nettement plus grande dans les urines des hypertendus essentiels renforce l'hypothèse de l'origine neuro-endocrinienne centrale de l'hypertension essentielle.

ALLGREEN et INGUAR (78) arrivent aux mêmes conclusions. COLLIN et DROUET par la réaction des mélanophores décèlent également la présence fréquente au cours de l'hypertension d'hormones hypophysaires. HALBRONN et KLOTZ par interférométrie ont décelé des troubles hypophysaires et surrenaux; JORES trouve l'hormone corticotrope, FRICK, l'hormone adrénotrope.

L'excès de ces hormones dans le milieu humoral est expliqué par une hyperplasie des glandes qui les sécrètent, mais il est très possible que cette hyperplasie soit dûe à une irritation produite à la longue par un toxique

endogène ou exogène, peut-être à une réaction de défense : soit neutralisation chimique par un parenchyme organisé pour sa détoxication ou son métabolisme, soit augmentation de la sécrétion d'une hormone pouvant rétablir l'équilibre neuro-glandulaire troublé.

C'est ainsi que, dans la tyraminémie expérimentale la couche corticale de la surrénale s'accroît chez le lapin ; dans le foie on constate une fibrose portale et une baisse du glycogène (79). Rappelons que pour VAQUEZ, AUBERTIN et CHURET (1907), l'augmentation du volume des glandes surrénales dans l'hypertension permanente est secondaire et représente une hypertrophie de l'appareil tensionnel pour soutenir une hypertension exigée par une cause quelconque.

Cette épinéphrie, à son tour, engendrerait l'athérome ; DOPTER et GOURAND, DARRÉ, dans sa thèse ont démontré expérimentalement que les troubles fonctionnels du rein ont un retentissement sur les glandes surrénales. VOLHARD étend cette atteinte à tout le système chromaffine et OBERLING admet que les lésions artérielles rénales déclenchent un réflexe qui met en action le système chromaffine, le point de départ de ce réflexe résiderait dans l'appareil neuro-musculaire de l'artère efférente glomérulaire ; cependant, ISRAEL, GOVAERTS tout récemment ont montré que sur un rein ischémié et privé de toute connexion nerveuse, l'effet hypertensif se manifestait de la même façon, il ne s'agit donc probablement pas d'une action réflexe mais humorale, mode d'action confirmé par les travaux de HOUSSAY et TAQUINI, HOUSSAY et FASCILOLO.

Pour GOORMAGTIGH (80) il s'agit même encore ici d'une action hormonale ; le rein, en tant que glande endocrine étant un des éléments du système régulateur presseur ; en effet, sur le chien et le lapin, cette ischémie entraîne une hyperplasie des cellules musculaires afibrillaires à cytologie endocrinienne (lapin) pouvant se manifester à l'exclusion des lésions tubulaires de quelque importance. Ces substances musculaires afibrillaires seraient la source de substances hypertensives. Si, seule, la constriction du pédoncule rénal provoque une hypertension alors que les cellules musculaires afibrillaires existent dans les artérioles d'autres organes c'est que dans aucun autre

organe les connexions anatomiques et fonctionnelles ne sont aussi étroites entre le parenchyme et les cellules afribillaires des artérioles.

BIEBL (81) se fondant sur des expériences sur le lapin prétend que les rétentions de phénol et d'indol produiraient une hypertension secondaire à une hypertrophie de la surrénale; il n'y a pas de signes de néphrite. Cette relation entre le métabolisme des phénols indols et l'hypertension surrénalienne n'est valable pour le moment que pour le lapin.

WESTPHALL et SIEVERT (82) ont isolé par ultra-filtration de sang d'hypertendus essentiels surtout, un extrait dont il ont démontré l'action hypertensive sur les lapins, chiens, chats et singes. En examinant cette substance au point de vue physico-chimique, ils ont trouvé des analogies avec des substances actives des extraits post-hypophysaires, mais certaines différences ne leur ont pas permis d'identifier les deux. Ce produit a une action périphérique et agit sur le cœur.

A côté de cette substance vaso-constrictive, il en ont trouvé une autre influençant la cortico-surrénale dans le même sens que l'hormone corticotrope de l'anté-hypophyse. Leurs recherches concluent à la vraisemblance de l'identité des deux corps.

D'autres recherches en cours laissent prévoir l'existence d'un facteur spécifique agissant sur la substance médullaire de la surrénale, facteur vraisemblablement identique dans son action avec l'hormone adrénalotrope de l'anté-hypophyse.

Il est possible en traitant un lapin par l'ultra-filtrat de sang d'hypertendu, de produire une hypertension permanente et des altérations des surrénales modifiant leur teneur en lipoides. En prélevant les surrénales de ces animaux, en exprimant le suc, et en injectant ce suc à un autre animal on constate que les plus fortes modifications de la tension, de la glycémie sont obtenues avec le suc des surrénales des lapins qui ont été traités par le sang d'hypertendus et qui ont reçu de la cholestérine per-os. Ces lapins avaient montré une hypertension durable. Ainsi il semblerait que les hypertrophies des sur-

rénales fréquentes chez les hypertendus pourraient être secondaires à un excès d'hormones hypophysaires.

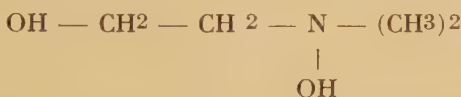
Pour MARX et HEFKE (83) les toxines circulant dans le sang et l'altération de la teneur en eau et en sels du plasma pourraient déterminer une irritation du système hypophysaire qui se traduirait par une sécrétion d'hormones post-hypophysaires arrivant dans le sang par l'intermédiaire du liquide céphalo-rachidien, et pouvant déterminer dans les vaisseaux de l'hypertension et dans le rein de l'hématurie et de l'anurie.

Par ailleurs, les théories modernes sur la néphrite font une large part aux phénomènes allergiques; or ceux-ci sont soumis au système nerveux autonome et on peut soupçonner une relation étroite entre ce dernier et l'hypophyse, mais ceci n'est qu'une hypothèse...

Dans ces formes d'hypertension en relation avec des troubles endocriniens, il semble donc qu'une origine toxique puisse être quelquefois invoquée. Il s'agit ici le plus souvent d'hypertensions rouges, essentielles de VOLHARDT, d'hypertonie primitive de PAL. Dans ces états souvent familiaux, héréditaires, diathésiques, fréquents chez les types digestifs, de complexion apopléctique en relation avec un certain tonus du système neuro-végétatif, une perturbation des glandes génitales et surrénales, le facteur toxique en cause agit certainement d'une façon beaucoup moins brutale, moins exclusive, beaucoup plus difficile à mettre en évidence que dans les formes d'hypertension toxogène de PAL, pâle de WOLHARDT, dans lesquelles l'hypertension semble aller de pair avec des troubles vasculaires périphériques. C'est dans cette dernière forme qu'une origine toxique semble la plus facile à mettre en évidence et c'est surtout elle que nous aurons en vue. Nous allons passer en revue les principaux toxiques qui ont été tenus pour responsables.

CHOLINE

Nous avons fait allusion à la présence normale dans le sang d'un corps hypotenseur dont la diminution pouvait être une cause d'hypertension. Il s'agit de la choline ou hydrate de triméthylammonium :



Alcamine dérivée de l'alcool aminoéthylique par méthylation.

C'est un constituant des lécithines qui peuvent la libérer par hydrolyse, mais elle peut provenir aussi des acides oxyaminés constituant les protéines par décarboxylation (triméthylsérine, carnitine). Un autre processus peut être envisagé constituant en une simple réduction et il est probable que la choline peut provenir par ce processus de la bétaine.

Chez l'animal, elle est surtout abondante dans le sang, le muscle, le foie et l'intestin. Si on excite le vague perfusé, l'hormone libérée se comporte pharmacologiquement comme une acétylcholine, de même l'intestin grêle extériorisé et conservé dans le Tyrode forme et élimine de la choline qui doit agir sur le péristaltisme intestinal par excitation du plexus d'AUERBACH. Elle semble donc avoir une action hormonale sur l'intestin et le vague. En excitant les terminaisons de celui-ci elle augmente la sécrétion de la plupart des glandes. Ce serait l'intermédiaire chimique normal du vague.

Sur la tension artérielle, son effet résulte de deux actions :

1°) Excitation du système inhibiteur du cœur, d'où stase sanguine dans le cœur.

2°) Vaso-dilatation périphérique de l'intestin, des reins et du cerveau. Il en résulte une hypotension passagère parfois suivie d'une légère hypertension due à l'excitation secondaire des vaso-constricteurs. Cette dernière existe seule si l'animal a été traité par l'atropine.

Il y a antagonisme entre l'adrénaline, poison sympathico-mimétique et la choline, poison vagomimétique, cet antagonisme se manifeste sur la tension, l'intestin, les glandes, les pupilles.

Il faut, selon REID-HUNT (84) 100 fois moins d'acétylcholine pour abaisser la tension que l'adrénaline pour l'élever.

Il est intéressant de signaler que la choline augmente dans le sang après thyroïdectomie (85). DANIELOPOLU, DANIEL, et PROCA (86) ont observé le même phénomène après compression des sinus carotidiens.

Il semble y avoir une relation entre le cycle menstruel et la cholinémie, il y a une hypercholinémie prémenstruelle et cet excès de choline serait éliminé par les règles et la sueur (87).

BOHN (88), BOHN, SCHLAPP et STERN (89) ont trouvé que dans 13 cas d'hypertension rouge la teneur moyenne du sang en choline était de 2 mmg., 1 % (teneur normale : 2 mmg., 2 %). Dix prélèvements sur des hypertendus pâles ont montré une moyenne de 1 mmg., 26.

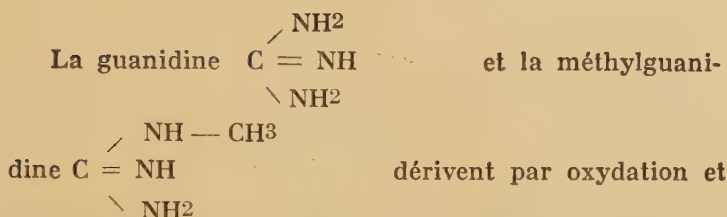
Ils ont trouvé aussi des valeurs basses dans des cas d'hémorragie cérébrale traumatique (1,3), de néphrite aiguë (1,1) de lithiase (0,9) d'emphysème (1,2).

Il semble donc que chez les hypertendus pâles, un des facteurs d'hypertension puisse être une diminution de la choline du sang; celle-ci serait augmentée dans les urines et, d'après DICKER (90) le corps hypotenseur des urines d'hypertendus pâles agit sur la tension et le cœur d'une façon analogue à la choline.

Cependant VASILIU (91) trouve dans l'hypertension une augmentation de la choline du sang pouvant atteindre 10 fois la normale; celle-ci, toxique en grande quan-

tité (BRIEGER), pourrait d'après lui être responsable de certains accidents : dyspnée, convulsions, myosis. Ce sont là des complications que l'on rencontre surtout dans l'hypertension pâle. Est-ce chez ce type d'hypertendus qu'il a trouvé une telle augmentation de la cholinémie ? L'auteur ne le dit pas, mais il semble résulter de la plupart des recherches que dans l'hypertension rouge la choline est normale ou augmentée, à l'encontre de l'hypertension pâle où elle semble diminuée.

GUANIDINE ET DERIVES



hydrolyse de leurs dérivés, constituants normaux du corps : arginine, créatine.

On l'a trouvée dans l'urine, le foie, les extraits de viande mais la créatine, constituant normal de ces milieux s'oxyde si facilement avec séparation de méthylguanidine que l'on peut se demander s'il ne s'agit pas d'un produit artificiel prenant naissance au cours des opérations nécessaires à son isolement.

Il semble cependant, et certains faits tendent à le prouver, que ce soit un produit intermédiaire du métabolisme des vertébrés supérieurs et que l'excitation tonique permanente des muscles striés détermine la formation de diméthylguanidine par décarboxylation de la créatine. Cette guanidine diméthylée entreprendrait le tonus musculaire permanent et déterminerait l'excitation des diverses fonctions du système nerveux périphérique et central.

Les glandes parathyroïdes seraient dans cette hypothèse chargées d'empêcher l'excès de formation de diméthylguanidine qui amènerait la tétanie. La fixation de guanidine déplace les sels de calcium du plasma ce qui explique que par absorption de sels de calcium on fait disparaître les symptômes d'intoxication guanidique ainsi

que la tétanie. Cette hypothèse permettrait de rattacher la thèse du rôle spécifique de l'intoxication guanidinique dans la tétanie à la conception d'après laquelle l'alcalose et par conséquent la diminution du calcium ionisé des humeurs et des organes serait le facteur le plus important de la tétanie (92).

En fait, il semble bien y avoir une relation entre la guanidine et les parathyroïdes. L'injection de chlor. de guanidine produit de l'hypoglycémie, de l'augmentation de l'ammoniaque urinaire et de l'abaissement de l'excrétion des acides, signes caractéristiques de la parathyroïdectomie.

PATON et FINDLAY (93) ont trouvé une augmentation de la diméthylguanidine dans l'urine et le sang des chiens éparathyroïdés. KOCH (94) est arrivé au même résultat. De même dans la tétanie des nourrissons dont les symptômes sont voisins de ceux de parathyroïdectomie on a cherché et trouvé une augmentation de la guanidine et de ses dérivés dans l'urine et les fèces et on a pu provoquer des symptômes analogues à la spasmophilie du nourrisson par l'administration de diméthylguanidine à des chiens et des lapins (95).

Cependant, pour la raison ci-dessus énoncée, de la facilité avec laquelle se forme dans les artifices d'isolement la guanidine, ces résultats sont suspects, et en employant une méthode plus rigoureuse GREENWALD (96) n'a pas pu déceler de guanidine dans l'urine des animaux parathyroïdectomisés.

Pour KOIZUMI-SABURO (97), de fortes doses de guanidine ou de ses dérivés (l'action des dérivés est plus forte que celle de la guanidine) déterminent une excitation du tonus de l'intestin grêle, et ensuite une paralysie in-vivo tandis que, in-vitro, il détermine de suite une paralysie, le point d'attaque semble être pour lui le muscle lui-même avec participation du sympathique.

Pour d'autres, le point d'attaque de la guanidine est la terminaison nerveuse motrice, et le résultat est la contraction progressive des muscles; les nerfs ainsi excités présentent une grosse hypersensibilité galvanique, surtout à l'ouverture du courant, et semblent ainsi être

sensibilisés à certains poisons comme la picrotoxine, la physostigmine, l'acétylcholine et surtout d'adrénaline, d'où augmentation de pression plus forte et plus prolongée.

L'augmentation de la pression sanguine sous l'influence de la guanidine avait déjà été signalée par SINALNICOFF et BOVSHIK (98). RALPH MAJOR et WALTER STEPHENSON (99) injectant 0 gr. 10 par kilogramme de nitrate de méthylguanidine dans la veine d'un chien constatent d'abord une rapide chute de la tension, suivie après moins d'une minute, d'une montée brutale, suivie elle-même d'une élévation plus progressive atteignant son maximum en 10 à 20 minutes. La tension au départ étant de 120, la première injection, l'avait amenée à 180 et 1/2 heure après une autre injection à 210. Aussi frappante que cette hausse rapide était sa durée pouvant atteindre 4 heures. A la suite de l'injection, les battements du cœur sont plus forts, le choc de la pointe plus violent, le pouls ralenti; la section du vague ne produit pas d'augmentation dans le nombre des battements ni de changement de la tension; il s'agit donc probablement de vasoconstriction puissante.

Chez l'homme l'injection de 0,045 à 0,08 par kilog. ne produit guère qu'une sensation de pesanteur dans la tête et un léger bondissement du cœur.

Les pressions minima et maxima furent élevées rapidement et cette hausse persista une heure (maximum : de 30 à 50 mm., minima : de 15 à 20 mm.).

Cette hypertension guanidinique, comme l'a montré BARKSDALE (100) est due à une vaso-constriction des capillaires. GUGGENHEIM et LOFFLER (101); SCOTLAND (102) ont montré que les corps guanidiniques produisent une augmentation dans la tonicité des muscles lisses des vaisseaux.

Cette hypertension s'accompagne de baisse de la calcémie et elle est améliorée par le chlorure de calcium, le chlorure de potassium, le nitrite d'amyle, l'acide chlorhydrique, le chlorhydrate d'ammoniaque et les extraits de parathyroïdes, mais surtout par les extraits de foie ne renfermant ni choline, ni histamine, ni peptone. Ces

extraits de foie sont sans action sur la tension d'un chien ou d'une personne normale même avec une dose 20 à 30 fois supérieure à celle qui fait baisser la tension produite par la guanidine; sur des hypertendus on obtient une baisse de 2 à 7 cm. pouvant après 7 à 8 injections durer une semaine ou plus. Ceux qui répondent le mieux sont des sujets jeunes sans néphrite ni artériosclérose (103). Cette action des extraits hépatiques sur l'hypertension guanidinique est due à une suppression de l'effet vaso-constricteur capillaire, il s'agit probablement d'une neutralisation de l'effet de la guanidine ou sur les terminaisons nerveuses dans le muscle lisse des vaisseaux ou sur le muscle lui-même.

L'élimination chez l'homme normal est variable, en moyenne 100 mmg. par jour; dans les néphrites par nitrate d'urane et des hypertensions chroniques avec néphrite, il y a baisse de l'excrétion, la courbe suit celle de l'élimination des produits azotés non protéiniques. Dans l'hypertension essentielle, il y a diminution de l'excrétion mais non constante.

Dans deux observations d'hypertension essentielle avec insuffisance cardiaque, œdèmes et anurie, l'amélioration par la digitale et la diurétine a coïncidé avec une augmentation de l'excrétion de la guanidine (104).

En se servant d'une méthode colorimétrique PFIFFNER et MYERS (105) ont trouvé dans un cas d'hypertension sans rétention d'azote 10 mmg. de méthyl-guanidine dans 100 cc. de sang alors que dans le sang normal la teneur serait inférieure à 0 mmg. 2 pour 100 cc.

BOHN et SCHLAPP (106) ont trouvé dans l'hypertension pâle une augmentation de la teneur en guanidine et des quantités normales dans l'hypertension rouge.

ANDES JÉROME et VICTOR MYERS (107); ANDES, LINEGAR et MYERS (108) ont trouvé dans le sang des personnes normales 0 mmg. 25 % de guanidine chez l'homme et 0 mmg. 23 % chez la femme. Dans la rétention azotée, la teneur en guanidine est parallèle à celle des autres corps azotés, mais ils n'ont pas trouvé de rapport entre le degré d'hypertension chez les rénaux et la teneur en guanidine du sang.

RALPH MAJOR (109) revenant sur ses précédentes expériences a constaté que le sulfate de méthylguanidine, quand il est introduit très lentement dans la circulation est détruit ou neutralisé de telle façon qu'il ne produit plus d'élévation de la tension. HELMÈS et IRVINE, H. PAGE ont dosé les composés guanidiniques dans le sang des chiens normaux et des chiens hypertendus par la méthode de GOLDBLATT. Ils ont utilisé la méthode de ANDES et MYERS modifiée par MAJOR et WÉBER; une extirpation unilatérale du rein ne donne pas de variation, la compression d'une ou deux artères rénales aboutissant à une hypertension de 286 mm. de mercure ne provoque pas d'augmentation de ces substances dans le sang.

Comme on le voit il est difficile d'établir une relation entre le taux de guanidine dans le sang et l'hypertension; d'autres auteurs ont invoqué un de ces dérivés : la créatine ou acide méthylguanidine acétique $\text{NH}_2 - \text{C} (= \text{NH}) - \text{NH} - \text{CH}_2 - \text{CooH}$. BOHN (110) a pu démontrer la présence régulière de créatine dans l'urine des hypertendus pâles tandis que dans l'hypertension rouge il n'y a jamais de créatinurie sauf quand d'autres maladies qui disposent à la créatinurie comme le diabète ou la thyrotoxicose s'y joignent.

Dans le sang (111) il trouve normalement des quantités indosables de l'ordre de 0 mg. 5 à 0 mg. 8 %. Dans l'hypertension rouge la teneur en créatine vraie est un peu augmentée, dans la pâle considérablement diminuée. Les malades avec hypertension pâle et insuffisance rénale n'ont dans leur sang que des quantités non dosables de créatine vraie, mais dans les derniers stades de l'urémie cette dernière augmente.

Ceci est à rapprocher de la diminution de la choline chez ces mêmes malades, car pour RIEFFER (112), la choline représente la substance mère de la sarcosine laquelle peut se transformer en créatine en fixant de la cyanamide.

TYRAMINE

Nous nous arrêterons plus longtemps à la critique des travaux attribuant à la tyramine un rôle dans le mécanisme de certaines formes d'hypertension; d'abord parce que ces travaux sont assez récents et que la question est encore à l'étude, ensuite parce qu'il s'agit ici d'une substance extrêmement intéressante et qui semble jouer un grand rôle dans nombre de manifestations pathologiques et peut-être physiologiques, comme les travaux de LOEPER et de ses élèves l'ont montré.

Enfin, c'est une substance qui présente une parenté chimique très étroite et une analogie d'action avec des hormones connues pour leur rôle très important dans les régulations neuro-endocriniennes.

CONSTITUTION CHIMIQUE

La tyramine ou para-oxyphényléthylamine est une base aminée appartenant à la fois à la série grasse et à la série aromatique. Sa formule est :



Elle dérive de la tyrosine, acide aminé constituant des protéïdes, par simple décarboxylation.

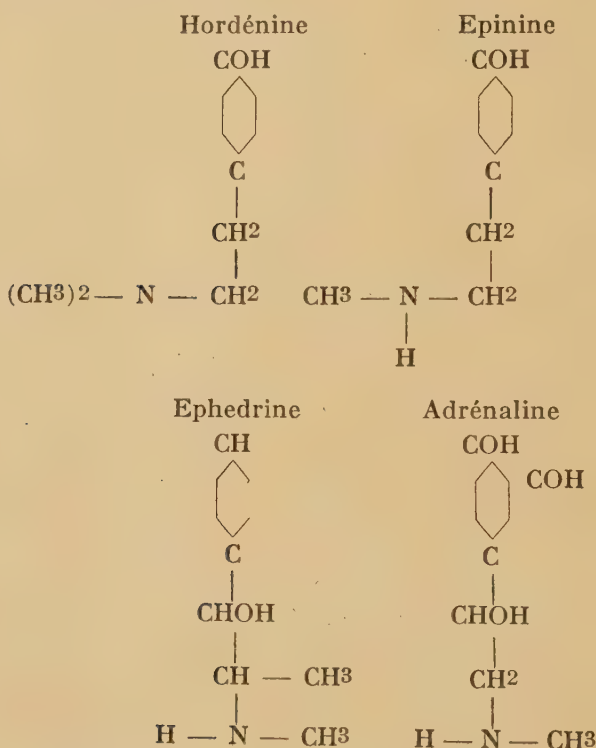
Elle cristallise en petites paillettes hexagonales fondant à 161°; elle est soluble dans 95 parties d'eau à 15°, et dans 10 parties d'alcool à chaud; elle est assez soluble dans l'alcool amylique, peu soluble dans l'éther et le chloroforme, elle cristallise dans le xylène chaud, dans lequel elle est peu soluble.

Elle donne un certain nombre de sels parmi lesquels le chlorhydrate, le picrate, les mono et bibenzoate, le chlo-

roplatinate, le phosphotungstate, ont été obtenus cristallisés; ce dernier est précieux car soluble dans l'alcool acétone et c'est lui qui est utilisé par la séparation des albumines avant titrage colorimétrique.

PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES

Elles peuvent être prévues par sa formule chimique proche de corps ou hormones connus pour leur action sympathicomimétique :



Rappelons aussi que la thyroxine résulte de la fusion de deux molécules iodées de tyrosine dont l'une a été privée de son radical acyclique; et que la mélanine représente une tyramine oxydée dont la chaîne latérale se serait refermée.

La tyramine est en effet un sympathicomimétique; l'effet moteur est plus puissant que l'effet inhibiteur, du moins en général, mais cette action peut varier suivant la proportion dans l'organe des fibres motrices ou inhibitrices sympathiques, suivant la dose, et suivant la durée de l'action.

D'une façon générale, ces effets sont très proches de ceux de l'adrénaline.

ACTION SUR L'APPAREIL CIRCULATOIRE

La tyramine par injection sous-cutanée ou intra-veineuse chez l'animal agit sur la tension d'une façon analogue à l'adrénaline, bien que plus lente et 25 fois moins intense. Le mécanisme de cette hypertension a été discuté. DALE et DIXON, les premiers, ont étudié en détail cette action, et par une perfusion du cœur et injection de tyramine dans les coronaires, ils ont constaté une augmentation presque immédiate de l'amplitude des battements ventriculaires persistant quelque temps après l'élimination de la drogue. Il s'ensuit une augmentation tensionnelle notable.

Injectant ensuite 1 milligramme par voie intra-veineuse à un chien ils notent une élévation soudaine et prononcée de la tension artérielle rappelant en moins intense, l'hypertension adrénalinique. Cependant, par comparaison avec celle-ci la courbe est plus étalée et plus écrasée. Pour ces auteurs l'hypertension tyraminique serait la résultante de deux facteurs :

1°) Une vasoconstriction artériolaire;

2°) L'augmentation du débit cardiaque (113).

Raymond HAMET (114), par injection sous-cutanée arrive aux mêmes résultats sur le cœur, mais cette augmentation de la fréquence et de l'amplitude des battements est suivie d'une excitation-réflexe des vagues et par suite d'une phase de ralentissement cardiaque, phase absente si les vagues sont sectionnées.

Par ailleurs, il signale que l'injection successive de doses égales de tyramine détermine chaque fois une hy-

pertension plus faible alors qu'avec l'adrénaline l'action resterait identique.

L'action vasculaire périphérique de même que l'épuisement de l'activité par des doses successives ont été discutés par quelques auteurs.

Si Cow (115) a pu mettre en évidence une contraction des vaisseaux en survie par la tyramine, sur des vaisseaux préparés suivant la technique de TRENDELENBOURG, HANDOWSKY et PICK (116) n'ont pu déceler d'influence notable. Cependant, si ces préparations ont été au préalable traitées par des substances vasoconstrictives comme l'adrénaline, on constate une action fortement dilatatrice.

BAEHR et PICK (117) n'admettent pas une action périphérique; pour eux cette hypertension est seulement d'origine centrale et doit être attribuée à une augmentation de l'amplitude et de la fréquence des battements cardiaques. Le point d'attaque de la tyramine se situerait au niveau des ganglions nerveux sensibles à la nicotine. L'absence du groupement pyrocatechine de l'adrénaline, explique peut-être cette différence dans le point d'action.

MULLER (118) a récemment étudié l'action cardiaque de la tyramine au moyen de la préparation cœur-poumon. L'apport veineux est réglé à un taux constant par une pompe rotative; les variations de volume du cœur sont enregistrées par un oncographe très sensible et de peu d'inertie; la tyramine provoque une tachycardie qui est sans influence sur le volume diastolique. L'augmentation de ce dernier est proportionnelle à celui de l'apport veineux.

Pour MEYER FRITZ et HUBERT ECKERS (119) d'après des recherches effectuées sur l'homme la tyramine produit une augmentation très nette de la pression systolique, sans augmentation notable de la pression diastolique, et comme conséquence, une augmentation de l'amplitude. Ceci est nettement contraire à ce qui se passe dans l'hypertension pâle, et semble exclure la tyramine comme agent toxique dans la sclérose rénale maligne. La mesure du sang circulant avec la méthode du rouge Congo

a donné, après injection de 10 mmg. de tyramine, une augmentation de 25 % et comme conséquence une augmentation de la pression veineuse. La mesure du volume de l'onde systolique d'après la méthode de BROMSER a montré une augmentation notable jusqu'à 50 % ; l'action sur la fréquence varie avec les individus et se traduit tantôt par une tachycardie, tantôt par une bradycardie.

Pour BURN (120) quand on étudie l'action constrictive de la tyramine et de l'éphédrine sur les pattes postérieures du chien perfusées avec du sang défibriné au moyen de l'aorte abdominale l'action est très faible.

Si on ajoute de l'adrénaline au sang circulant l'action constrictive de la tyramine et de l'éphédrine est très augmentée. L'addition d'extrait pituitaire au sang circulant au lieu d'adrénaline n'augmente pas l'action constrictive de la tyramine et de l'éphédrine, la modification adrénalinique n'est donc pas due ici à une élévation du tonus vasculaire.

La tyramine et l'éphédrine administrés aux doses qui dilatent l'iris isolé de l'œil normal du chat ne dilatent pas l'iris isolé de cet œil si les fibres sympathiques post-ganglionnaires ont dégénéré. La tyramine et l'éphédrine n'ont pas d'effet constricteur appréciable sur les vaisseaux de la patte antérieure du chat, si la fibre sympathique post-ganglionnaire a dégénéré.

De ceci, il résulte pour BURN, que la tyramine et l'éphédrine excitent normalement les terminaisons nerveuses sympathiques, tandis que l'adrénaline excite la fonction myoneurale qui survit à la dégénérescence de la fibre nerveuse sympathique.

TAINTER (121) prétend que ceci n'est pas général, et que la tyramine se comporte comme un excitant de la circulation chez le lapin, le chien et le chat, elle agit sur le cœur et les vaisseaux sanguins indépendamment du centre vaso-moteur des ganglions sympathiques et des surrénales.

Chez le chien et le chat l'élévation de la pression est due en partie à la stimulation cardiaque directe et en partie à la vaso-constriction consécutive des vaisseaux périphériques, qui chez le chat est due à l'excitation des

terminaisons sympathiques et chez le chien à l'excitation directe des muscles lisses.

La réponse des organes circulatoires isolés (cœur de grenouille et de lapin perfusés, vaisseaux de grenouilles perfusés, oreilles de lapin) à la tyramine est la même qu'in situ, stimulation principalement musculaire excepté chez le chat et peut-être chez le lapin où elle est d'origine sympathique. Cette action stimulante musculaire est analogue à celle que l'on observe sur le côlon, la vessie, l'utérus vierge et non vierge de lapine.

Pour PITZANO (122) la vaso-constriction locale est peu marquée, mais introduite dans la circulation générale, la tyramine provoque une vaso-constriction du rein et de la circulation mésentérique. Sur la circulation fémorale après une dilatation initiale, on observe une vaso-constriction fugace et peu intense.

Il est à remarquer que des doses de cocaïne inactives à d'autres égards administrées par voie sous-cutanée ou intra-musculaire suppriment l'action hypertensive de la tyramine sur le lapin, le chien et le chat, et renforcent celle de l'adrénaline.

Cette action est due à une dépression de la musculature des vaisseaux et du cœur par la cocaïne. Pas de dépression analogue des muscles du tube digestif et de l'appareil uro-génital. Les autres anesthésiques n'exercent pas cette action (123). De leur côté BACH et LEFÈVRE (124) montrent que la cocaïne et la stovaïne désensibilisent à la tyramine alors que la tutocaïne, la pantoçaïne, et la scurocaïne, sensibilisent.

BURGH, DALY, P. FOGGIE et von LUDANY (125) concluent de leurs expériences que la cocaïne augmente l'action hypertensive de l'adrénaline, mais n'a pas d'influence sur la tyramine. Des injections d'adrénaline n'ont pas d'action sur les injections suivantes de tyramine, mais en employant une perfusion continue d'adrénaline (15 à 25 minutes) on peut augmenter l'effet hypertensif de la tyramine. Par ailleurs, en donnant à un animal de l'adrénaline à doses répétées et à de courts intervalles, on arrive à la désensibiliser vis-à-vis de l'adrénaline. Ce n'est pas le cas pour la tyramine. En donnant tyramine et

adrénaline en alternant, la sensibilité à l'adrénaline décroît beaucoup plus vite et il arrive un moment où la même quantité de tyramine est encore active et l'adrénaline ne l'est plus. Ces conclusions sont opposées à celles de HAMET (voir plus haut).

L'ergotinine inverse l'action pressive de l'adrénaline ou la supprime mais est sans influence sur la tyramine. Dans une préparation ayant été traitée par l'ergotinine, la cocaïne n'augmente plus l'action de l'adrénaline, mais elle augmente l'action hypertensive de la tyramine. Sur l'utérus non gravide de lapine ergotoxinisé, la cocaïne augmente les contractions provoquées par la tyramine ou l'histamine. Cette augmentation ne se produit pas sur l'intestin de cobaye ou la membrane nictitante du chat. Une partie de ces résultats contredit la théorie de BURN sur le mode d'action de la tyramine qui produirait une excitation des terminaisons sympathiques par la libération d'un médiateur neuro-humoral. Ces recherches semblent plutôt prouver que la tyramine n'agit que sur les cellules musculaires.

Certains auteurs ont même discuté l'action hypertensive de la tyramine. ROBBERS (126) obtient par des perfusions continues sur un rythme de 0,4 mmg.-kg.-minute après une légère hausse un retour à la normale au bout de 3/4 d'heure suivi d'une baisse au-dessous du taux initial; mais WOLF et LUDOPH (127) employant chez le chien une dose plus faible (0 mmg. 001 à 0 mmg. 004-kg.-minute) obtiennent une hypertension peu intense mais durable.

ZIPH et A. GEBAUER (128) opérant sur le chat narcosé au numal obtiennent une augmentation de tension de 40 à 80 mm. de mercure avec une dose de tyramine de 0 mmg. 2 par kg.; il en est de même chez le chien; chez le lapin par contre on obtient des variations insignifiantes avec des doses de 0 mmg. 2 à 0 mmg. 4 par kg.

Dans le collapsus circulatoire expérimental par perfusion à l'évipan la tyramine agit 33 fois moins sur la tension que l'adrénaline mais son action est plus prolongée. La différence avec l'adrénaline est encore plus grande dans le collapsus histaminique. On observe chez le chat, sous l'action de la tyramine une diminution de

débit dans les veines et les artères fémorales; l'irrigation rénale augmentée d'abord par la tyramine revient rapidement au niveau normal malgré la persistance de l'hypertension.

Pendant la durée de cette hypertension, le débit de l'artère mésentérique supérieure augmente, celui de la veine mésentérique beaucoup moins, le volume de la rate diminue, par contre celui du foie augmente; le débit augmente dans les artères pulmonaires et diminue dans les veines.

Le cœur de grenouille monté sur la canule de ZIPF montre une augmentation de la fréquence et de l'amplitude avec des dilutions de l'ordre de 10^{-4} à 10^{-6} ; sur le cœur du chien étudié d'après la méthode de STARLING, on note avec 0 mmg. 01 de tyramine par kg. une augmentation de la tension artérielle de 10 à 20 mm. de mercure, une augmentation du débit par minute de 60 à 80 cc., une augmentation de la fréquence qui passe de 152 à 200, et une diminution de la tension dans l'oreillette droite de 10 à 20 mm. d'eau.

Chez le chien, le volume du ventricule mesuré par la méthode de ROTHBERGER montre d'abord une diminution durant 45 secondes suivie d'une augmentation plus prolongée. Les coronaires du cœur du chat préparés suivant la méthode LANGENDORFF ont été dilatés, mais parfois contractés avec une dilution de l'ordre de 10^{-2} à 10^{-6} . Une dose de 0 mmg. 2 par kg. a augmenté la diurèse du chat de 200 %. L'action hypertensive semble donc certaine, mais il est probable que la dose doit avoir une grande importance, par comparaison avec ce qui se produit pour l'adrénaline dont une forte concentration excite d'une façon prédominante les éléments constricteurs alors que d'autres concentrations ou une action prolongée excite les dilatateurs.

La proportion relative de ces différents éléments suivant les organes des animaux peut nous fournir aussi une explication de la diversité d'action suivant ces conditions différentes.

Le facteur « durée » doit avoir aussi son importance, et si celle-ci est suffisante des altérations peuvent même se produire.

HARVEY (129) a injecté à des lapins, tous les jours pendant 8 à 300 jours une solution à 1 % de tyramine en augmentant peu à peu les doses, puis il les a sacrifiés. Sur 24 il en a trouvé 20 avec des lésions rénales, presque tous avaient des lésions de la couche moyenne des artères, et dans une plus faible proportion le cœur était hypertrophié et fibreux. Mais ce travail est discutable.

LOEPER (130) avait déjà constaté que l'action prolongée de la tyramine sur les vaisseaux pouvait produire des altérations de l'aorte et des ectasies anévrysmales, altération moins étendue, moins profonde, mais aussi évidente que celle que provoque l'adrénaline. Plus récemment (131) il a étudié la relation entre les télangiectasies éruptives des hépatiques et un taux anormalement élevé de tyraminémie.

— Par ailleurs il attribue à la tyramine (ou à des bases aminées voisines) les manifestations vasculosanguines de l'urémie (fragilité musculaire, nécroses hémorragiques) (205).

HEINLEN a étudié les modifications d'organes chez le lapin et les chats après traitements prolongés par différents toxiques (207).

Avec la tyramine, il a observé surtout des modifications rénales. Morphologiquement, on distingue :

1°) Un épaissement de la paroi artérielle; par endroit on trouve des capsules dégénérées, dans d'autres complètement rétrécies.

2°) Au niveau des coronaires, on observe des zones de ramollissement et de sclérose.

PAUNZ (132) après avoir injecté chez le chien quotidiennement pendant un an de la tyramine a constaté des altérations histologiques du rein caractéristiques de la néphrosclérose maligne.

Quelques expériences ont été faites sur l'homme. Nous avons mentionné celles de MEYER FRITZ et HUBERT ECKERS (Cf.). DALE et DIXON (133) expérimentant sur eux-mêmes, ont pu observer après injection de 0 gr. 01 de tyramine l'élévation de la tension artérielle accompagnée de pesanteur céphalique, de rougeur du visage,

de respiration plus profonde, d'accentuation des battements cardiaques, d'exagération du besoin d'uriner, mais il n'y avait ni mydriase, ni glycosurie, ni albuminurie; et CLERK après ingestion de 30 à 50 mmg. de tyramine a constaté une légère élévation de la pression sanguine pouvant durer plusieurs heures. L'injection sous-cutanée de 20 à 50 mmg. amène une rapide élévation de tension pouvant durer environ 20 minutes.

HAYO a obtenu des résultats analogues.

HEWLET (134) au cours de certaines infections avec hypotension a obtenu avec la tyramine des relèvements de la tension considérables (injection sous-cutanée de 60 à 80 mmg.). Lors de l'hypertension tyraminénique, il a noté 4 fois sur 5 une augmentation marquée de l'onde électro-cardiographique T en toutes dérivations.

Il y a lieu de signaler une propriété intéressante de la tyramine, c'est son pouvoir de renforcer l'action des substances digitaliques, étudié sur le cœur de la grenouille par WELLING Paul (135). Cet auteur a montré que des extraits de foie comme le réflexan ou l'eutonan renforçaient l'action de la scillarène, de la strophantine, de la digitaline et que cette action était dûe à leur teneur en tyramine. Ceci peut expliquer, dit cet auteur, les variations de la réponse du cœur à ses corps digitaliques, la proportion de tyramine dans l'organisme pouvant renforcer cette action.

LUTEMBACHER considère l'action de la digitale sur l'état réfractaire et la conduction du cœur de *Rana Temporaria* comme un effet tyramine. Celle-ci existe dans le cœur à des doses trop faibles pour être actives, et la digitale apparaîtrait comme un fixateur de la tyramine sur le myocarde, on un sensibilisateur (204).

Action sur l'appareil respiratoire :

A la dose de 1 à 10 mmg. pour 100 gr. d'animal la tyramine accroît chez le rat l'amplitude respiratoire de 25 % en moyenne. Si on l'injecte en même temps que la morphine elle empêche la paralysie respiratoire con-

sécutive à celle-ci (à la dose de 6 à 20 mmg. de tyramine pour 1 mmg. de morphine) (136).

A forte dose, la tyramine réduit le volume d'air inhalé. Sur le chat et le lapin ZIPH et GEBAUER (*loco citato*) n'ont pu déceler d'action sur la respiration.

Action sur les fibres lisses :

Elle est très variable : sur le poumon de cobaye en survie irrigué par la solution de Tyrode on détermine un spasme bronchique (137), spasme que l'on peut réduire par l'atropine et l'adrénaline. ALLES (138) au contraire estime que la tyramine dilate activement les bronches contractées par des substances adéquates. Pour ZIPH et GEBAUER la tyramine n'a pas d'action sur les bronches. Cependant si celles-ci ont été au préalable contractées par l'arécoline, la tyramine semble avoir une action spasmolytique. Sur l'intestin de lapin, isolé ou *in situ*, la tyramine provoque une action inhibitrice sympathique peu accentuée; il en est de même pour l'intestin du chien (action abolie par action préalable de la cocaïne) (139); tandis que sur l'intestin isolé de cobaye elle produit une contraction (140).

Elle paralyse la vessie du chat dans son tonus et ses contractions alors qu'elle excite celle de la grenouille (141).

Son action sur le muscle utérin est variable, elle provoque la contraction de l'utérus gravide chez tous les mammifères. En dehors de la gravidité, les effets varient suivant l'animal : elle contracte l'utérus de la lapine et relâche celui de la chatte. Cette action de la tyramine, sur les fibres lisses de l'utérus est bloquée par l'administration préalable de peptone de WITTE, d'imidazoléthylamine ou d'excès d'ions calcium (142).

L'adrénaline et l'extrait hypophysaire exercent leur action normale sur l'utérus traité préalablement par la tyramine.

L'action exercée sur l'œil semble de nature périphérique : mydriase, rétraction de la membrane nictitante,

secrétion lacrymale, exophtalmie, élargissement de la fente palpébrale. BULBRING et BURN, étudiant la membrane nictitante éternuée ont montré que pour des doses minimales celles-ci se contracte plus que la membrane normale mais que pour des doses importantes l'inverse a lieu.

Action sécrétoire :

Sur le pancréas, elle est empêchante; mais elle déclenche la diurèse, surtout quand la pression sanguine est basse; l'injection intra-veineuse d'une solution à 0,5 % de tyramine à raison de 100 cc. par heure provoque chez le lapin une glycosurie et une hyperglycémie analogues, quoique moins accentuées, à celles de l'adrénaline (143). Chez le chat 0,10 de tyramine déterminent la sécrétion des glandes sous-maxillaires et sudoripares, son effet sur la sécrétion salivaire est 20 fois moindre que celle de l'adrénaline; sur l'œil on observe une augmentation de la sécrétion lacrymale.

La tyramine diminue l'adréalinosecrétion à dose faible et l'augmente à dose forte; ceci s'explique par la double action adrénalinique et nicotinique de la tyramine (144).

Action sur le métabolisme :

Pour certains auteurs la tyramine exerce sur le métabolisme un effet qui par bien des points ressemble à celui des extraits thyroïdiens, et qui est probablement dû à une excitation sympathique, déterminant l'augmentation des processus de combustion périphériques.

Chez les chiens éthyroïdés, le métabolisme de l'azote et la diurèse augmente; chez le rat les échanges gazeux sont très augmentés, les glucides sont brûlés dans des proportions plus grandes, de sorte que le coefficient respiratoire à jeûn monte souvent à 1, on observe parallèlement une diminution du glycogène du foie (145).

Chez le hérisson hibernant l'injection de tyramine

provoque en 1 heure à 1 heure 1/2 le réveil de l'animal, en même temps que s'élèvent la fréquence respiratoire et la température; comme avec l'extrait thyroïdien cette action ne peut se manifester quand l'animal a reçu au préalable une injection d'extrait pancréatique de hérisson hibernant (146).

La tyramine accélère souvent la métamorphose normale des tétards âgés mais cette action est bien plus grande avec le dérivé biodé.

Pour IWATSURU, alors que l'histamine diminue la teneur en azote de l'urée indépendamment des dépôts de graisse et de glucide formés dans l'organisme animal, la tyramine par contre, accélère toujours l'élimination des matières azotées dans l'organisme (147).

Il est à remarquer que ZACCHIA arrive à des conclusions opposées.

Pour lui l'injection sous-cutanée de 2 mmg. de tyramine abaisse le métabolisme basal de l'homme dans la plupart des cas. L'effet est maximum après 30 à 45 minutes et continue pendant 2 à 3 heures.

La dose qui semble être optima, est de 0,002, en injection intra-musculaire; une dose de 0,001 per os amène une diminution encore plus accentuée du métabolisme basal chez des basedowiens et certains basedow, chez qui toute autre thérapeutique avait échouée, ont été améliorés par des cures de tyramine répétées et prolongées. Pour ZACCHIA cette action serait dûe à une excitation centrale des centres inhibiteurs de la moëlle; il a étudié l'action de la tyramine sur les autres appareils et a trouvé une baisse régulière de l'acidité stomacale et dans 1/3 des cas une diminution de la glycémie. Ces derniers résultats contredisent ceux de KAGAYAMA (148).

Plus récemment von OSTEN (149) a repris l'étude de l'action de la tyramine sur les oxydations au niveau des muscles triés, du muscle cardiaque et du foie.

Les fortes doses empêchent, alors que les concentrations moyennes ou basses favorisent la désintégration dans les tissus de l'acide lactique, du glucose, du glyco-gène, et de l'acide succinique.

La strophantine (150) qui, à elle seule, n'a pas d'action sur les oxydations au niveau des muscles striés et du foie, dans l'organisme vivant, en présence d'une dose de tyramine supérieure à 10^{-7} a une action inhibante sur ces oxydations.

Une action semblable, mais seulement en présence de glucose, peut être mise en évidence au niveau du cœur; comme la dégradation du glucose est à la source de l'énergie cardiaque, on voit combien une dose minime de tyramine peut augmenter la toxicité des substances digitaliques.

KLOKNER (151) est revenu sur cette question. Pour lui, la tyramine isolée augmente l'absorption de l'oxygène par les cultures in vitro, la strophantine la diminue. La combinaison des deux substances entrave beaucoup la dégradation du glycogène. Le tissu hépatique n'est sensible qu'à la tyramine si la concentration de strophantine est basse, dans le cas contraire il n'est sensible qu'à la strophantine.

Par contre dans le tissu cardiaque, la tyramine s'oppose à l'action inhibitrice de la strophantine sur le métabolisme du glycogène; pour cet auteur l'augmentation de toxicité de la strophantine par la tyramine, par inhibition de la combustion du glycogène, n'existe in vitro, que pour les muscles squelettiques.

KORNER (152), HASSE (153), ont constaté que la fixation d'oxygène dans les tissus en survie était favorisée par l'association tyramine-histamine, tyramine-adrénaline.

Action sur le sang :

Chez le lapin, l'injection d'une dose forte et répétée de tyramine (5 fois 9 cc. de solution à 1 % en 2 jours) provoque une importante anémie avec sidérose des ganglions mésentériques, de la rate et de toute la moelle osseuse.

Chez le cobaye, l'injection de doses de l'ordre de 1 cc. provoque une chute des hématies sans modification de la valeur globulaire.

Des normoblastes apparaissent; à l'autopsie on constate une forte sidérose hépato-splénique.

Devant ces faits, IVAO (154) a cru pouvoir attribuer à la tyramine produite dans les fermentations intestinales un rôle dans l'origine de certaines anémies pernicieuses. HESS et MULLER (155) obtiennent chez le rat des résultats renforçant cette hypothèse, mais HANKE et KOSLER (156) croient plutôt qu'il s'agissait d'une carence en acide ascorbique tenant au régime auquel étaient soumis ces animaux.

Plus récemment, GOGNY opérant sur le lapin en évitant la carence vitaminée a provoqué une chute atteignant la moitié du nombre normal des hématies. La valeur globulaire était un peu augmentée, il trouva des déformations globulaires et des normoblastes mais aussi une forte réticulocytose qui explique le caractère non pernicieux de l'anémie et la résistance de l'animal.

LEITER (157) utilisant chez le lapin un mélange d'histamine et de tyramine a obtenu une anémie hyperchrome avec anisocytose, poïkilocytose et normoblastes.

Rappelons que LOEPER et PERREAU font jouer un rôle à la tyramine sur la genèse de l'anémie des néphrites toxiques ou l'acidose fréquente favorise la décarboxylation de la tyrosine.

DIVERSES TECHNIQUES DE DOSAGE EMPLOYEES

Nous ne mentionnerons que des méthodes colorimétriques. Les méthodes pondérales sont pratiquement inutilisables. Elles tentent à obtenir un mélange de phényl-éthylamine et de tyramine, que l'on sépare soit par cristallisation fractionnée (WINTERSTEIN) soit en usant de la solubilité de la tyramine dans l'alcool amylique (BARGER et WALPOLE). Ce sont des méthodes longues, compliquées, entraînant des pertes importantes.

Les méthodes colorimétriques sont basées sur le fait que les fonctions phénol donnent de nombreuses réactions colorées assez caractéristiques et spécifiques.

Trois réactions surtout sont employées.

1°) Celles que donnent certains phénols avec une solution alcaline (on utilise le carbonaté de sodium) d'acide diazobenzène-sulfonique. Quand la position para est libre, il se développe rapidement une coloration jaune; s'il se trouve en para un groupe de substitutions exempt de NH_2 , il se produit plus lentement une coloration rouge tirant au jaune, non proportionnelle; mais l'addition de chlorhydrate d'hydroxylamine détermine un bleu intense en rapport avec la teneur en tyramine et en tyrosine.

C'est cette réaction qu'emploient HENKE et KOESSLER (158), mais auparavant les phénols volatils sont éliminés par distillation, les oxyacides aromatiques traités par l'éther, la tyramine séparée de la tyrosine par l'alcool amylique est dosée dans l'extrait amylique à 1 % près.

Cette technique donne des résultats en plus, en rapport semble-t-il avec des alcools courants, de l'acétone et des aldéhydes.

2°) MM. LOEPER, LESURE et THOMAS, emploient la réaction que donnent certains phénols avec le réactif de FOLIN : acide phosphomolybdotungstique. Il se produit, par réduction partielle, une coloration bleu intense.

Mais cette réaction n'est pas spécifique et peut-être produite par nombre de substances réductrices. Aussi est-il nécessaire d'isoler la tyramine.

On y arrive en traitant le produit albumineux par un réactif à l'acétone, l'acide isopropylique et l'acide phosphotungstique. On obtient un phosphotungstate de tyramine soluble dans ce mélange; on filtre et on évapore, puis on déplace les phosphotungstates par la soude, on reprend le résidu par l'éther qui dissout la tyramine; l'éther évaporé laisse un extrait que l'on dissout dans un peu d'eau légèrement acidulée à l'acide chlorhydrique et c'est avec cette solution que l'on effectue le dosage colorimétrique suivant la méthode de FOLIN modifiée. Ce procédé est facile, sensible et fidèle et semble suffisant pour la clinique.

3°) La plupart des auteurs Allemands et Belges emploient la réaction décrite en 1933 par GENRGROSS, VOSS et HERFELS, selon laquelle les phénols substitués en para et conservant un H en position ortho donnent avec le 1-2-nitrosonaphtol en présence d'acide azotique concentré un composé coloré en rouge. Cette réaction n'est donc pas spécifique de la tyramine mais d'un groupe de composés phénoliques qui peuvent se trouver dans les liquides organiques.

HEINSEN et WOLFF (159) défèquent le sang oxalaté par le procédé de FOLIN et WU (acide sulfurique et tungstate de soude) et séparent la tyramine des autres phénols par la méthode de HANKE et KOSSLER énoncée ci-dessus.

L'extrait amylique est épuisé par l'acide sulfurique, distillé, et après neutralisation on pratique le dosage au 1-2-nitrosonaphtol.

Ce procédé paraît assez électif, mais fort long et demande une grande quantité de sang (200 cc.).

MULLER s'est efforcé de le simplifier. Le sérum est déféqué par l'acide trichloracétique. Le filtrat concentré

et alcalinisé par le carbonate de soude est agité avec de l'alcool amylique, après centrifugation ce dernier est décanté et additionné dans un tube à essai d'acide sulfurique normal. Après agitation on laisse se rassembler l'acide au fond du tube, on recueille à la pipette 1 cc. et on l'additionne d'une goutte de solution alcoolique de 1-2-nitrosonaphtol au 1.000°, on porte un instant à l'ébullition et laisse tomber une grosse goutte d'acide azotique concentré. Il se produit avec la tyramine une coloration rouge fugace que l'on peut rendre grossièrement quantitative par dilutions successives du liquide à étudier. Cette méthode est simple mais peu spécifique (160).

SCHWARTZ et RIEGERT (161) absorbent la tyramine par de fortes doses de permutite. L'élution ne peut se faire que par l'ammoniaque N/10. On chasse le gaz à température modérée et on fait un titrage colorimétrique au 1-2 nitrosonaphtol. Le degré de la réaction colorée est apprécié au colorimètre photoélectrique et comparé à une courbe d'étalonnage. Pour éviter l'erreur due à la tyrosine, il faut opérer sur un sérum dilué. Ce procédé séduisant présente les défauts communs aux procédés d'absorption.

Nous ne mentionnerons pas les méthodes physiologiques car aucune d'elles n'est au point.

SOURCES DE LA TYRAMINE EXISTANT DANS L'ORGANISME

TYRAMINE EXOGENE ET ENDOGENE

BRIEGER, le premier a décrit en 1885, sous le nom de mydine cette base qu'il avait isolée de cadavres humains en putréfaction ainsi que de cultures typhiques sur peptone de sérum-albumine.

C'est en 1885 également que SCHMIDT et VASSE l'obtiennent pour la première fois en chauffant de la tyrosine. EMERSON, en 1901, l'isole des produits d'autolyse du pancréas et LANGSTEIN de la digestion peptique prolongée de l'albumine d'œuf.

En 1909, ROSENHEIM (162) retire de la putréfaction des placentas humains deux principes vaso-presseurs identiques à ceux isolés par BARGER et WALPOLE (163) de la viande putréfiée, et qu'ils avaient identifiés à l'isomylamine et à la tyramine.

En 1908, ABELOUS (164) retire de l'urine normale une substance basique soluble dans l'éther qui physiologiquement semble semblable à celle obtenue de la viande putréfiée. En 1909, BAIN à son tour retire de l'urine normale deux substances, l'une l'isoamylamine soluble dans l'éther et l'autre la tyramine soluble dans l'alcool amylique.

Puis BARGER et DALE (165) montrent que l'extrait aqueux d'ERGOT de seigle doit son action à la tyramine; d'autre part, la tyramine existe dans la sécrétion salivaire de la seiche comme produit du métabolisme animal (166).

Successivement VAN SLYKE et HART; WINTERSTEIN et KUNZ la découvrent dans certains fromages, REUTER dans le boletus édulis.

La tyramine semble être en effet un aboutissant fréquent des métabolismes bactériens et un terme de passage des métabolismes tissulaires; une simple décarboxylation de la tyrosine, un acide aminé constituant normal des matières protéiques lui donne naissance et certains aliments contiennent les deux substances à l'état pré-formé (substances tyraminophores). A côté de l'albumine d'œuf, de la caséine, ce sont surtout les aliments qui ont été soumis à une fermentation : tels les fromages fermentés, même cuits : fromage de Cheddar (VAN SLYKE et HART) fromage d'Emmenthal (1 gr. 37 de tyramine pour 1 kg. 8 (WYNTERSTEIN et KUNZ) on les trouve aussi dans le gibier, les viandes faisandées (EHRlich).

Ces substances tyraminophores sont peu nombreuses, la plupart des aliments ne sont que tyraminogènes; ils contiennent la tyrosine à partir de laquelle peut se former par décarboxylation la tyramine, et cette décarboxylation se fait essentiellement dans l'intestin sous l'influence des microbes de la putréfaction.

Cette tyrosine se trouve en grande quantité dans le fromage car elle est un des acides aminés les plus importants de la molécule de la caséine; on en trouve également une quantité notable dans toutes les albumines animales : chair musculaire, foie, pancréas, et aussi dans de nombreuses albumines végétales.

Voici quelques chiffres : (167)

	Tyrosine
Caséine	4,5 %
Sérine (cheval)	2,1 %
Globuline (cheval)	2,5 %
Globine (cheval)	1,5 %
Guanidine	2,4 %
Elastine	0,34 %

La tyrosine est le seul acide aminé qui soit libéré par la pepsine dans l'estomac, mais elle l'est surtout comme tous les autres acides aminés dans la digestion intestinale

par la trypsine et c'est à ce niveau qu'elle passe dans le sang et est transportée au foie. Sa destinée normale dans l'organisme n'est pas d'être transformée en tyramine. En effet le foie, procède à la désamination donnant l'acide α -cétonique correspondant (acide paraoxyphénylpropionique) puis, par une oxydation ultérieure, fait tomber un maillon carboné et donne l'acide oxyphénylacétique atoxique (168).

C'est le processus habituel de destruction des acides gras dans l'organisme, aboutissant par les stades acide β -oxybutyrique, acide diacétique, acétone, à CO_2 et H_2O .

On a pu dans l'urine des animaux d'expérience retrouver sous la forme d'acide oxyphénylacétique 40 % de l'amine administrée, soit sous forme libre soit conjugué avec du glycocole sous forme d'acide *oxyphényl-acéturique*.

Il existe donc normalement dans l'intestin de la tyrosine à l'état libre dont une partie est absorbée mais l'autre sous l'influence des microbes de la putréfaction, subit une décarboxylation et donne de la tyramine. Ceci a été amplement démontré il y a bien longtemps. Déjà EHR-LICH avait montré que dans le fromage d'Emmenthal, la bactérie qui provoquait la transformation de la tyrosine appartenait aux bactéries lactiques décrites par FREUDENREICH et formant le groupe des bacillus casei.

BARGER et WALPOLE ont réussi à transformer la tyrosine en tyramine par les germes communs de la putréfaction mais avec un rendement très faible (environ 0,3 %) par contre avec le bactérium coli commune on peut obtenir sous forme de tyramine jusqu'à 70 % de la tyrosine employée, quand on use d'un milieu artificiel, contenant en plus de sels minéraux, une quantité importante de glycérine. Les hydrates de carbone sont en effet indispensables à la fermentation acide et cette décarboxylation comme nous le verrons plus loin ne peut se faire qu'en milieu légèrement acide (169).

La formation de tyramine a lieu d'une manière analogue avec le bacillus aminophilus; plus accessoirement avec le protéus, le putrificus, le pyocyanique (170).

LOEPER, DUCHON et LESURE ont étudié quantitativement ce mode de formation sur un milieu rigoureusement dosé comprenant 17,8/1.000 d'albumine d'œuf, 1,50/1.000 de phosphate de potassium, 0,75/1.000 de sulfate de magnésie, réparti en tubes de 15 cc. stérilisés à 110°. La quantité de tyramine formée peut atteindre au bout de 10 jours 42 milligr. avec le bacille typhique, 125 milligr. avec le pyocyanique, 285 milligr. avec le putrificus.

L'une des conditions essentielles pour la formation de la tyramine est une réaction légèrement acide du milieu. Ceci implique dans le milieu intestinal la nécessité de fermentations à partir d'hydrates de carbone, fermentations productrices d'acides tels que l'acide lactique; les phénomènes de putréfaction qui sont à l'origine de la décarboxylation de la tyrosine mettent en liberté des produits basiques azotés, alcalinisant le milieu intestinal et par conséquent limitant la réaction tyraminogène. Nous retrouvons ici une de ces réactions d'équilibre si communes en physiologie.

Il semble que la putréfaction intestinale ne soit pas la seule source de la tyramine dans l'organisme. Nous avons déjà fait allusion à la décarboxylation possible de la tyrosine par les diastases tissulaires. EMERSON (171) par l'autodigestion prolongée du pancréas; LANGSTEIN (172) par la digestion pepsique prolongée de l'albumine ont prétendu avoir obtenu de la tyramine, mais il semble bien que malgré l'emploi d'antiseptiques, l'action des bactéries n'a pu être empêchée complètement.

On admet depuis longtemps que les glandes surrénales sont capables de décarboxyler la tyrosine et que la tyramine serait un terme de passage vers l'adrénaline. D'autres expériences assez contradictoires il est vrai tendraient à prouver que le rein, peut être le pancréas sont susceptibles d'effectuer cette décarboxylation.

SCHULER, BERNHARDT, et REINDEL (173), opérant in vitro sur du tissu rénal encore vivant sont parvenus à transformer de la tyrosine en tyramine, et ils prétendent que c'est cette tyramine d'origine rénale qui est transformée par les surrénales enadrénaline; ces expériences ne réussissent qu'avec un tissu rénal vivant et non avec un

tissu mort, et elles échouent avec un tissu hépatique et tout autre tissu. Cette décarboxylation s'effectue dans les meilleures conditions quand le tissu rénal est en milieu légèrement acide. Ceci à une grande importance au point de vue pathologie rénale.

WERLE et MENNICKEN (174) ont confirmé ces résultats.

De même HOLTZ (175) a fait agir de la purée de rein ou des extraits phosphatés de reins de cobaye ou de lapins sur de la tyrosine en solution; il a constaté que cette solution provoquait chez le chat une hypertension de longue durée dont la courbe très étalée s'est montrée caractéristique de la tyramine par opposition à celle plus contractée et plus haute de l'adrénaline. Une expérience de contrôle, sans tyrosine a montré au contraire une hypotension due à des substances du type de l'histamine ou de l'acétylcholine. Avec le foie aucun résultat. Pour HOLTZ, il n'est pas nécessaire que le tissu rénal soit vivant, la formation de tyramine n'est pas une fonction de la cellule vivante mais un processus fermentatif indépendant de la cellule vivante, et c'est ainsi pense-t-il que l'on peut expliquer l'hypertension par trouble circulatoire rénal.

HOLTZ dans des publications plus récentes (176) a confirmé ces conclusions. En faisant agir du tissu rénal de cobaye sur la tyrosine il a pu isoler la tyramine sous forme de son dérivé benzylique qu'il a identifié d'après son point de fusion et sa teneur en azote.

En éliminant au préalable la tyraminase par absorption au moyen du kaolin, et en opérant en milieu privé d'oxygène pour empêcher l'oxydation de la tyramine par cette diastase, il a montré que la diastase qui crée la tyramine à partir de la tyrosine ne se trouve qu'au niveau du rein; alors que celle qui libère dans les mêmes conditions l'histamine se trouve dans le rein et le foie (177).

Cependant, WILLIAMS, HARRISON et MASON (178) n'ont pu extraire du rein de substance hypertensive analogue à la tyramine par digestion pancréatique.

Les substances hypertensives obtenus à partir du rein

frais sont très instables, et leur action n'est pas inversée par la cocaïne ce qui les différencie de la tyramine.

HEINSEN (179) a repris les expériences de WERLE et MENNICKEN, en employant un autre test que la courbe d'hypertension qui, pour lui, n'est pas spécifique de la tyramine. Il a utilisé la réaction au 1-2-nitrosonaphtol sensible à 0,01 mmg. Par cette méthode, il n'a pu mettre en évidence de production de tyramine par les extraits rénaux; bien plus, ayant ajouté de la tyramine à un extrait rénal de cobaye tenu à 37° pendant 7 heures, il ne la retrouva plus. Il conclut à l'existence d'une tyraminase dans le tissu rénal des hétérothermes; la rate, le foie, les poumons, les muscles ne contiennent pas non plus de tyrosine-décarboxylase. Il n'y a qu'à partir du tissu pancréatique et de lui seulement qu'il a pu obtenir la décarboxylation de la tyrosine. Il n'existe pas dans ce tissu pancréatique de décarboxylase pour d'autres acides aminés tels que phénylalamine, histidine, tryptophane.

On voit que les résultats sont assez contradictoires et demandent encore de nouvelles recherches. Il semble cependant que les tissu rénal, surrénal et pancréatique soient capables de décarboxyler la tyrosine, et que le foie en soit incapable. Mais cette source de tyramine semble moins importante que celle constituée par les putréfactions intestinales dans certaines conditions de stase et d'acidité du milieu, conditions fréquemment réunies.

Par ailleurs, il n'est pas impossible que le rein, dont la fonction est en si étroite relation avec la circulation capillaire, ait son métabolisme tissulaire normal dévié par les moindres variations pathologiques de cette fonction, et que les variations consécutives des constantes physico-chimiques entraînent des réactions diastoliques anormales avec mise en liberté de corps tels que la tyramine.

WOLFF et HEISEN (180) ont montré que la ligature unilatérale de l'artère rénale chez le chien entraîne une notable hypertension accompagnée, 5 à 7 jours après cette ligature d'apparition de tyramine dans le sang, bien que cette ligature n'entraîne aucun signe d'insuffisance rénale. Pour eux la présence de tyramine dans le

sang, est la cause ou une des causes de l'hypertension. Au contraire par ligature simultanée de l'artère et de la veine rénale, il n'apparaît pas dans le sang de tyramine et il ne produit pas d'hypertension. Ces phénomènes se produisent même si le régime est dépourvu d'albumines, il ne semble donc pas que cette tyramine provienne de la décarboxylation de la tyrosine intestinale. Elle serait mise en liberté par le rein, quand celui-ci est privé de sa source d'irrigation principale.

Il existe une source d'irrigation secondaire venant de la capsule surrénale et qui permet le fonctionnement relatif d'une partie du rein et le passage de la tyramine dans la circulation.

Pour GOVAERTS et DICKER (181) les substances vaso-pressives du sérum des néphritiques hypertendus n'existent pas, même à faible dose, dans le sérum des individus normaux. Leur présence à un taux élevé dans la circulation des néphritiques hypertendus ne doit pas être considérée comme la conséquence d'une rétention provoquée par un déficit de l'excrétion rénale et comparable à la rétention de l'urée et de la créatinine. Les substances rencontrées dans le sang du chien, après pincement de l'artère rénale sont identiques à celles qui existent dans le sang des hypertendus. Elles sont constituées par de la tyramine ou des composés voisins et prennent naissance dans le rein lorsque la circulation en est fortement réduite.

L'hypertension secondaire à la ligature des uretères n'est pas due à la suppression de la fonction d'élimination des reins, mais est probablement le résultat d'une entrave à la circulation artérielle provoquée par la stase urinaire, elle est donc due au même mécanisme que celles obtenue en plaçant des pinces sur les veines rénales.

Cette hypertension ne relève donc pas d'une altération des fonctions externes du rein, mais très probablement de ses fonctions internes; d'ailleurs un rein soumis par ligature de son artère à une autolyse aseptique in situ pendant 14 heures libre, dès qu'on supprime la ligature de l'artère rénal, dans le courant sanguin, des produits vasopresseurs qui par leurs propriétés chimique se diffé-

rençient des protéines. L'hypertension ainsi obtenue est d'origine périphérique.

Ces travaux confirment la probabilité d'une libération de tyramine dans le tissu rénal, dans certaines conditions de circulation.

Cependant, WILLIAMS (182) a essayé d'identifier cette substance obtenue par perfusion du rein. Le fait qu'elle est plus facilement extraite de reins séparés du corps depuis plusieurs heures que de reins frais, fait penser à un produit d'autolyse protéique non spécifique, mais ceci n'est pas probable car d'abord, on ne peut l'extraire que du rein, ensuite, cette substance est différente de la tyramine, et son activité semble dûe à la libération lente d'une substance analogue à l'adrénaline dont elle présente deux propriétés essentielles : potentialisation d'action par la cocaïne et inversion par l'ergotamine.

Quoi qu'il en soit, il semble bien que certains tissus, dans certaines conditions pouvant être provoquées par des troubles de la circulation par exemple, puissent libérer de la tyramine; et que ces troubles de la circulation agissent surtout par l'acidose qu'ils provoquent. Celle-ci semble être le facteur essentiel qui favorise la mise en liberté de tyramine dans les tissus; et pour LOEPER et ses collaborateurs, on peut expliquer l'augmentation de la tyraminémie dans les néphrites par l'acidose consécutive à l'imperméabilité rénale, acidose mise en évidence dans ces conditions par RATHERY et ses collaborateurs; par ailleurs, il y a gêne de l'élimination rénale portant sur la tyramine comme sur les autres corps.

On peut admettre qu'il s'y joint un autre facteur. Le rein n'est pas seulement un organe d'élimination de la tyramine ou de ses dérivés. Comme nous le verrons, de même que le foie, il possède des diastases capables de transformer, de détoxiquer cette tyramine. Ces diastases ont leur optimum en milieu faiblement alcalin; l'acidose consécutive à l'imperméabilité rénale peut gêner l'action de la tyraminase du rein comme celle du foie. L'acidose peut donc agir, d'un côté, en favorisant la décarboxylation de la tyramine, de l'autre en gênant l'oxydation et la détoxication.

En fait, LOEPER et COTTET (183) ont montré que chez

le lapin, après ligature des uretères, le taux de la tyramine du sang s'accroît en sens inverse de la réserve alcaline. Chez l'homme, dans les néphrites, le parallélisme sans être aussi net est cependant marqué. Liant les uretères à des lapins et leur administrant une certaine quantité de tyrosine per-os ils ont vu apparaître dans le sang des proportions de tyramine atteignant à peu près le quart de la tyramine ingérée.

	Dose de tyramine administrée	Dose de tyramine sanguine
Lapin IV	1	18 mmg. 4
Lapin V	1	10 mmg. 6
Lapin VI	0,50	7 mmg. 5
Lapin VII	0,25	7 mmg. 50

Chez le lapin témoin, le taux de la tyramine ne s'élève guère dans les mêmes conditions que de 2 à 3 mmg., soit 1/30^e de la tyramine ingérée.

De tout ceci, nous pouvons conclure que les facteurs qui peuvent influencer la proportion de la tyramine dans le sang sont, en dehors de l'alimentation riche en protéines tyraminogènes ou tyraminophores, l'acidité du milieu intestinal, la perméabilité de la muqueuse intestinale, très variable avec les espèces et probablement dans un moindre degré avec les individus, la valeur fonctionnelle du foie, celle des reins, et le P. H. du milieu intérieur.

TRANSFORMATIONS ET ELIMINATION DE LA TYRAMINE DANS L'ORGANISME

Quelle est la destinée de cette tyramine endogène ou exogène ?

De celle produite dans l'intestin une partie est éliminée par les fèces, et l'autre résorbée au niveau de l'intestin et introduite dans le système porte où elle subit la même destinée que la tyramine d'origine tissulaire.

Au sujet de cette absorption intestinale de la tyramine, il y a lieu de signaler une expérience de COYLE et BOYD (184). Ces auteurs ont constaté qu'alors que chez le chien anesthésié à l'éther, 5 mmg. par kg. introduits dans le caecum produisent une élévation mesurable de la tension, élévation de plus longue durée que par voie intra-veineuse, et qu'une même quantité d'histamine n'a pas d'action; chez le chat, il faut arriver à une dose de 50 mmg. par kg. pour avoir une très légère élévation de tension. Cette différence d'absorption suivant l'animal est considérable, et il serait intéressant de la contrôler sur d'autres animaux, et de tenter de l'expliquer.

Par analogie avec ce qui se passe pour l'histamine, on peut admettre l'hypothèse d'une action diastasique au niveau de la muqueuse intestinale, détoxiquant la tyramine; nous ne croyons pas que des travaux aient été faits pour vérifier cette hypothèse.

C'est au foie, semble-t-il, qu'incombe le rôle de détruire ou de neutraliser cette tyramine, et nous pouvons envisager qu'il le fait suivant ses deux processus habituels : oxydation et sulfo-conjugaison. Il est certain que dans l'organisme, la tyramine subit une oxydation et on a pu

retrouver dans l'urine des animaux en expérience, jusqu'à 40 % de l'amine administrée sous forme d'acide oxyphénylacétique, soit libre soit conjugué avec le glycolle. (acide oxyphénylacéturique).

GUGGENHEIM et LOEFFLER ont pu isoler à côté de cet acide, une quantité minime de l'alcool correspondant, le tyrosol (185). Le reste est dissimulé, peut-être détruit par une oxydation plus forte.

Il est probable que cette oxydation se fait au niveau du foie, et de nombreuses expériences ont été faites pour le vérifier :

EWINS et LAIDLAW (186) ont utilisé la technique de perfusion d'organes isolés :

1°. — Perfusion du foie (chat et lapin), 500 mmg. de tyramine en solution dans du Ringer-locke donnent après perfusion de 3 heures, 70 % d'acide parahydroxyphénylacétique, et le liquide initial, très actif sur la tension devient tout à fait inactif.

2°. — Perfusion d'organes innervés par le sympathique.

Avec l'utérus, on obtient de l'acide oxyphénylacétique. Avec le cœur, la tyramine est détruite sans que l'on puisse déceler dans le liquide de perfusion ni acide oxyphénylacétique, ni aucune autre substance donnant la réaction de Millon.

Par ailleurs, l'acide oxyphénylacétique, est à peine transformé au cours de son passage dans le cœur en survie.

BERNHEIM (187) :

A utilisé un mélange de tyramine et filtrat de foie de cobaye; en faisant varier le P. H., la concentration, l'âge de préparation du foie, en ajoutant du cyanure de potassium (qui inhibe un grand nombre d'oxydases) il a pu mettre en évidence trois systèmes d'oxydation :

1°) Un système qui produit l'oxydation d'une molécule de tyramine par quatre atomes d'oxygène avec un foie frais et un milieu acide.

2°) Un autre, agissant en milieu alcalin, détermine

l'absorption de un atome d'oxygène par molécule de tyramine et donne l'aldéhyde correspondant.

3°) Un troisième plus stable, détermine l'absorption de deux atomes d'oxygène par molécule de tyramine, et conduit à l'acide para-hydroxyphénylacétique en passant probablement par l'aldéhyde.

FLORA JANE PHYLPOT (188) .

Ajoute de la tyramine à des tranches et à de la purée de foie. Dans ces conditions, elle obtient non pas l'acide mais l'aldéhyde correspondante; elle montre en outre, qu'il s'agit d'une tyramine oxydase aérobie, inhibée par le bleu de méthylène, dont le R. H. varie de 0,40 à 0,195.

Cette diastase a été étudiée par KOHN HENRI IRVING (189). Il a montré qu'elle agit aussi sur l'hordénine, la phényléthylamine, l'isoamylamine et sur l'adrénaline, mais dans une si petite mesure qu'on ne peut lui attribuer une importance physiologique. Le maximum d'action se trouve dans un milieu faiblement alcalin; parmi les produits de désintégration on a isolé l'ammoniaque (une molécule par un atome d'oxygène) de l'eau, et un aldéhyde qui n'a pu être caractérisé.

WERLE et MENNICKEN (190) trouvent cette diastase également dans le rein. Elle ne contient pas de métal lourd, les sels de fer ou de cuivre ne modifient pas son action, mais celle-ci est entravé par l'alcool octylique, l'optimum du PH est 8, à PH ou 9,5 l'activité est très amoindrie; cette activité diminue également au bout de deux jours de repos, et après dialyse. La protéine, support de cette diastase n'est pas attaquée par la papaïne. Elle est accompagnée d'une diastase agissant sur la tryptamine dans les mêmes conditions.

HOLTZ Peter, Rudolph HEISE et Walter SPIEGER (176) ont étudié l'action de la tyraminase et de l'histaminase sur la tyramine et l'histamine, par la méthode suivante : adjonction de tyramine et d'histamine à des tissus placés dans l'appareil de WARBURG en présence d'une solution de phosphate de soude N/20. Agitation pendant deux heures dans l'oxygène à 37°. Ils déterminent la quantité de tyramine et d'histamine restantes en recherchant l'action sur la pression artérielle du chat.

Ils ont trouvé que chez la plupart des animaux la teneur en histaminase du rein est supérieure à celle du foie (excepté pour le cobaye), par contre la teneur en tyraminase du foie, est supérieure à celle du rein (excepté pour la poule).

La tyraminase du foie à une activité tantôt un peu supérieure, tantôt un peu inférieure à celle du rein suivant les espèces.

Le rôle du foie dans la destruction de la tyramine n'est donc pas douteux, pas plus que le mécanisme qui consiste en une oxydation, mais celle-ci est-elle seule en jeu ? Par analogie avec ce qui se passe pour d'autres phénols toxiques produits par la putréfaction intestinale (phénol et paracrésol à partir de la tyrosine, scatol et indol à partir du tryptophane) on doit semble-t-il penser à un autre mécanisme. Il est prouvé en effet que ces phénols se soudent au niveau du foie avec l'acide sulfurique ou plus probablement selon MAILLARD avec la taurine pour donner des sulfo-conjugués atoxiques.

Pour l'indol, il y a d'abord dans l'organisme oxydation et formation d'indoxyle, lequel se combine avec l'acide sulfurique pour donner l'acide indoxylsulfurique, lequel est éliminé par l'urine. Quand l'indoxyle est en trop grande abondance par rapport à l'acide sulfurique, il y a glucuronocongugaison aboutissant à l'acide indoxylglycuronique.

Ces transformations, les expériences suivantes le prouvent, se font au niveau du foie, et celui-ci vis-à-vis de l'indol joue :

1°) Un rôle de destruction (fonction indolpéxique de Gilbert et Weill).

2°) Un rôle de transformation par oxydation puis conjugaison.

En effet, GAUTIER et HERVIEUX (192) ont montré qu'une grenouille privée de son foie, élimine à l'état d'indol la plus grande partie de cette substance injectée sous la peau, alors que dans la majorité des témoins, l'indol injecté se retrouve dans l'urine à l'état chromogène indoxyl-ique.

Guy LAROCHE et Jean DESBORDES, HOUSSAY, ont montré expérimentalement la transformation de l'indol en indoxyle par le foie., indoxyle qui se combine, toujours au niveau du foie, avec l'acide sulfurique pour donner l'acide indoxylsulfurique ou Indican atoxique et c'est sous cette forme qu'il est éliminé par l'urine.

On peut imaginer un mécanisme analogue pour la tyramine. Effectivement PARROT dans le laboratoire du Professeur LOEPER est arrivé par des procédés de laboratoire à effectuer cette sulfoconjugaison (SO^3H se fixe sur l'oxygène du phénol). Le produit ainsi obtenu est devenu atoxique, mais une hydrolyse par l'acide chlorhydrique peut libérer à nouveau la tyramine avec toutes ses propriétés physiologiques. Il est parfaitement possible qu'une réaction semblable ait lieu dans le foie, car il semble que l'on se trouve en présence d'un processus assez général de neutralisation de certains corps toxiques. Cette sulfoconjugaison exige de la part du foie un travail préalable de fixation et d'oxydation du soufre. Les défaillances de cette fonction hépatique doivent avoir un retentissement sur le taux de la tyramine en circulation et il semblerait qu'il faille tenir compte de ce facteur dans l'interprétation clinique des faits. Mais pour Guy LAROCHE (192) et GRIGAUT, le foie, quelle que soit sa déficience, est toujours capable de transformer l'indol en indoxyle et d'opérer la sulfoconjugaison, car on ne trouve jamais d'indol en nature dans les urines. On pourrait croire qu'il en est de même pour la tyramine et ceci permettrait d'expliquer l'échec des recherches dans l'urine, et permettrait d'éliminer le facteur hépatique. Cependant comme nous le verrons plus loin, les atteintes graves du parenchyme hépatique s'accompagnent d'ascension de la tyraminémie. Il semble donc que le parallélisme ne soit pas absolu.

TYRAMINEMIE PATHOLOGIQUE

Il était intéressant d'étudier les variations du taux de la tyramine dans certaines conditions pathologiques et de dégager de quels symptômes elle pouvait être tenue responsable.

Le foie étant son principal lieu de transformation et de destruction, il était logique de penser que dans les déficiences de cet organe, le taux de la tyramine du sang devait augmenter ? En fait, LOEPER, LESURE et NETTER (193), VIGNALOUX (194), dans une thèse récente, ont fait de nombreux dosages chez les hépatiques et ont pu établir les conclusions suivantes : la tyraminémie semble élevée dans les cirrhoses surtout dans les cirrhoses graves, et les variations de la courbe de l'index tyramine suivent assez fidèlement les modalités évolutives de la maladie. L'ascension continue de la tyraminémie étant un signe d'hépatite évolutive grave, presque toujours mortelle. Parmi les symptômes de la cirrhose, il en est un qu'ils pensent pouvoir rapporter à cette amine. C'est l'apparition de ces étoiles vasculaires appelées télangiectasies dont les éruptions coïncident souvent avec les poussées de tyraminémie sans leur être absolument parallèles. Dans le liquide d'ascite le taux est en général notablement plus élevé que dans le sang.

Un élève de LOEPER, HERRENSCHMIDT (195) a fait une thèse documentée sur les variations de l'histamine et de la tyramine dans les pneumopathies. Il a pu mettre en évidence un taux élevé de tyraminémie dans les tuberculoses ulcéro-caséuses sévères; les suppurations bronchopulmonaires s'accompagnent habituellement d'une élévation de la tyramine du sang. Le taux de la tyramine dans les expectorations est toujours élevé.

Les néoplasies s'accompagnent d'un taux élevé de tyraminémie, et ceci n'est pas particulier aux néoplasies pulmonaires. Par contre dans les tuberculoes hémoptoïques, les tuberculoses avec manifestations séreuses, les tuberculoses allergiques ou cutanées, les variations de la tyraminémie sont nulles ou insignifiantes.

Mais, étant donné l'action pharmacodynamique essentielle de la tyramine sympathicométrique imparfait, et son action sur la contraction des fibres lisses, en particulier artérielles et artériolaires, il n'est pas étonnant que ce soit dans l'hypertension qu'elle ait fait l'objet des plus nombreuses études.

C'est d'abord dans l'urine que l'on a recherché cette substance hypothétique responsable de l'hypertension : urohypertensine de ABELOUS et BARDIER; néphrotoxine de CASTAIGNE, rénine de TIGERSTAEDT et BERGMANN. Nous avons déjà relaté les travaux qui ont été faits dans l'espoir d'isoler et d'identifier cette substance dans l'urine et dit pourquoi leur échec était prévisible.

Il était plus logique de la rechercher dans le sang et les nombreux travaux que nous avons mentionnés concluent à la probabilité d'une substance hypertensive dans le sang des hypertendus pâles. Quelle est cette substance? La question, jusqu'ici n'a pas été résolue, les travaux allemands que nous allons relater concluent à rendre la tyramine responsable de l'hypertension pâle. Cette théorie est séduisante, et nous allons exposer les recherches que nous avons faites pour la vérifier.

TRAVAUX CONCLUANT AU ROLE DE LA TYRAMINEMIE DANS L'HYPERTENSION

Que la tyramine soit susceptible, non seulement de produire de l'hypertension, du moins dans certaines conditions de doses et de durée, mais les lésions histologiques, caractéristiques de certaines formes d'hypertension, ceci ne semble pas douteux. Nous avons relaté les expériences de LOEPER, de WOLFF et LUDOLPH, de HARVEY, de HEINLEIN, de DALE et DIXON, de PAUNZ. Elles semblent assez démonstratives.

Mais la tyramine existe-t-elle en plus grande abondance dans le sang des hypertendus ? Y a-t-il un parallélisme entre la tyraminémie et l'élévation de la tension ?

Les premières recherches effectuées dans ce sens et que nous avons relatées portent sur des hypertensions expérimentales par ligature de l'artère rénale ou de l'uretère. Comme nous l'avons vu, pour WOLFF et HEISEN, pour GOVAERTS et DICKER, etc... l'hypertension est dûe dans ce cas à une altération du métabolisme tissulaire rénal et à une mise en liberté dans la circulation de tyramine.

Mais il est téméraire d'assimiler ces expériences aux cas clinique et pour que la question fut résolue il était nécessaire que les recherches fussent effectuées sur des malades hypertendus.

HULSE et FRANK, injectant du sang d'hypertendu pâle avec néphrite chronique parviennent à sensibiliser ainsi l'animal à l'adrénaline, ce qu'ils interprètent comme une preuve de présence de la tyramine dans le sang injecté.

HEINSEN et WOLFF sont les deux protagonistes de cette théorie et dans de nombreuses publications (196), ils ont exposé les séries de recherches qu'ils ont faites pour l'étayer.

Leur dosage de tyraminémie, ont été faits au moyen de la réaction au 1/2 nitrosonaphtol que nous avons exposée. Cette réaction est sensible à 1/1.000.000. Leurs conclusions sont formelles : la réaction est toujours largement positive chez les hypertendus pâles avec néphrite alors qu'elle est négative chez les hypertendus rouges, dans les glomérulonéphrites aiguës, et chez tous les témoins non hypertendus.

Ils concluent de leurs recherches que l'hypertension pâle serait due à un excès de tyramine dans le sang, tyramine d'origine rénale.

Cette hypothèse prête à discussion et à supposer que les faits qu'ils avancent soient acquis, ils n'autorisent pas une interprétation permettant d'établir une théorie tyraminémique de l'hypertension, nous nous proposons de revenir sur ce point.

Mais les faits eux-mêmes ont été contestés. D'autres auteurs n'ont pas confirmé leurs résultats. ANGER et ARNOLD (197) employant la même méthode au 1/2 nitrosonaphtol ont bien trouvé une réaction négative chez les sujets sains, dans un cas de néphrose amyloïde avec forte insuffisance rénale, dans toutes les hypertonies essentielles, et dans deux cas de néphrite aiguë, mais dans les néphrites chroniques, hypertensives et la sclérose rénale maligne, les résultats négatifs dépassent de beaucoup les positifs. Ils ont bien trouvé dans ces derniers cas, dans le résidu de l'extrait éthéré des réactions positives, mais elles ne peuvent être dues à la tyramine puisque dans les conditions de l'expérience la tyramine passe entièrement dans l'extrait éthéré.

Ainsi, les conclusions des auteurs allemands sont assez contradictoires; nous avons repris leurs recherches en effectuant des mesures par une méthode différente que nous allons exposer.

CHOIX D'UNE TECHNIQUE DE DOSAGE

Comme les auteurs précédents, nous nous sommes raliés à une méthode colorimétrique, parce que plus rapide, plus clinique. Il nous fallait un procédé ne nécessitant qu'une quantité de sang modérée c'est pourquoi nous avons rejeté la méthode de WOLFF et HEINSEN, qui par ailleurs est assez compliquée.

La méthode de LOEPER, LESURE, et THOMAS, que nous avons adoptée, a pour elle les avantages suivants :

1°) Méthode simple, facile ne nécessitant qu'une quantité de sang réduite.

2°) Sensibilité suffisante pour la clinique (quelques dizaines de γ par litre) a condition de ne comparer que des dosages effectués suivant cette même méthode et de traduire les résultats en indice tyramine, représentant l'équivalent en chlorhydrate de tyramine des bases aminées de ce groupe, aussi sélectionnées que possible par une préparation méthodique.

3°) Elle permet le dosage simultané de l'histamine, base aminée pouvant se former dans l'organisme dans les mêmes conditions que la tyramine, et que l'on peut considérer un peu comme son antagonisme physiologique car, suivant le schéma de M. LOEPER, si :

L'une, l'histamine, est hypotensive, vasodilatatrice, myotique, exsudative, hypersecrétante, hypoglycémiante et léïotomique;

L'autre, est hypertensive, plutôt mydriatique et hyposecrétante et moins léïtonique.

En un mot, dans l'ensemble, l'histamine est vagomimétique et la tyramine sympathicomimétique; leur action

s'oppose, mais pas cependant d'une façon absolument symétrique, car le point d'attaque de l'histamine est la fibre lisse, tandis que celui de la tyramine semble être la terminaison nerveuse sympathique.

Il en résulte que la sommation de leur action ne peut s'exprimer par une formule algébrique; mais que l'histamine décapite la tyramine sans lui enlever cependant son rôle d'excitant vasculaire.

Il faut donc tenir compte dans l'interprétation d'un dosage de tyramine, de la quantité d'histamine l'accompagnant, car il semble que nous nous trouvions ici en face d'un couple analogue au couple adrénaline-acétylcholine, adrénaline-vagotonine, et que ce qui importe au point de vue physiologique, c'est le rapport indice tyramine/indice histamine qui, évaluée par la méthode de LOEPER, LESURE et THOMAS se tient normalement aux environs de deux.

— L'indice tyramine se tient normalement aux environs de 2 à 3 mg. par litre.

TECHNIQUE

Dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux, on introduit 20 cm³ de sérum, 100 cm³ d'un réactif (A. I. P.). Le réactif A. I. P. s'obtient en mélangeant à parties égales de l'acétone et de l'alcool isopropylique; dans 100 cm³ de ce mélange, on fait dissoudre 0 gr. 500 d'acide phosphotungstique et on ajoute 2 cm³ HCl/N.

Après une légère agitation, le ballon est mis au bain-marie (sans que l'eau bouillante touche le fond du ballon) et on laisse deux à trois minutes dès que l'acétone a commencé à distiller. On laisse refroidir.

Le mélange froid est filtré à la trompe et passe facilement, on lave le précipité avec 10 ou 15 cm³ d'alcool-acétone.

Le filtrat total obtenu est distillé à faible température et quand il ne reste plus que 5 cm³ de résidu aqueux

(apporté par l'eau du sérum), on termine l'évaporation au bain-marie ou à l'étuve au-dessous de 100°, très lentement, et l'on déplace les phosphotungstates par quelques centimètres cubes de NaOH/N alcoolique jusqu'à réaction alcaline. On termine la dessiccation complètement.

Le résidu est introduit dans une cartouche avec du sable et du sulfate de soude anhydre dans un micro-Kumagava et on procède à l'extraction pendant quelques heures à l'éther.

L'éther distillé laisse un résidu qui est repris par quelques centimètres cubes d'eau chaude légèrement acidulée par HCl (5 cm³ maximum).

Le titrage de la tyramine, ou plutôt de l'indice de tyramine est effectué colorimétriquement par le réactif phosphomolybdotugstique dont la formule est la suivante :

Tungstate de sodium	6,6
Molybdate de sodium	4,8
Eau distillée	15,0
Pyrophosphate de sodium	26,0
Eau distillée	50,0
HCl officinal	25,0

mélange que l'on soumet à l'ébullition pendant 6 heures dans un appareil à reflux et dont on parfait le volume à 200 cm³.

On opère le titrage comme il suit :

— Solution à doser : 5 cm³.

— Réactif : 0 cm³ 5.

— Solution CO³Na² (saturée) 15 cm³.

Pour un étalon de 0 mg. 1 par cm³.

L'étalon étant constitué par une solution de chlorhydrate de tyramine.

Sur la même cartouche ayant subi le traitement éthéré, on procède à la deuxième extraction (chloroformique) à chaud, qui dissoudra l'histamine (imidazols).

Le chloroforme chassé par distillation laisse un résidu qui sera dosé par la réaction de Pauly.

Dosage. — Ce résidu étant repris avec de l'eau acidulée par quelques gouttes HCl/N, sans dépasser un volume de 5 cm³, on ajoute 5 cm³ de réactif diazo (1) et on complète à 15 cm³ avec la solution saturée de carbonate de soude. On titre comparativement avec l'étalon R. C. M. O. (2).

On obtient par cette méthode deux chiffres, celui de l'extraction chloroformique titrée par la réaction de Pauly est exprimé en chlorhydrate d'histamine, celui de l'extraction étherée en chlorhydrate de tyramine.

On appelle le premier indice d'imidazol ou d'histamine, le second indice de tyramine.

(1) *Formule du réactif de diazotation :*

A. — Dissoudre 4 gr. 50 d'acide sulfanilique dans 5 cc. de ClH à 37 % ($d = 1,19$) dans une fiole jaugée de 500 cm³, ajouter eau distillée q.s.p. 500 cm³.

B. — Dissoudre 25 gr. de nitrite de sodium dans l'eau distillée et diluer à 500 cm³.

Prendre 1 cm³ 5 de A et 1 cm³ 5 de B, les verser dans une fiole de 50 cm³, mettre celle-ci au bain de glace pendant 5 minutes; ajouter alors de l'eau distillé q.s.p. 50 cc., remettre au bain de glace où on conservera le réactif.

Ne pas employer ce réactif avant de l'avoir laissé au moins 15 minutes au bain de glace. Préparer d'ailleurs ce réactif le jour même de l'emploi.

(2) *Préparation et titrage de l'étalon :*

En raison de l'instabilité des étalons constitués avec le chlorhydrate d'histamine lui-même, nous avons fait usage du colorant artificiel que HANKE et KESSLER ont appelé R. C. M. O. (rouge congo et méthyl orange) dont la formule est la suivante :

Solution a : 2 gr. 50 de rouge congo (Grubler) desséché dans le vide sont mélangés à 50 cc. d'alcool absolu, puis on ajoute de l'eau distillé q.s.p. 500 cc.

Solution b : 0 gr. 50 de méthyl orange (Grubler) desséché dans le vide sont dissous dans l'eau distillée et diluée exactement à 500 cc. L'indicateur s'obtient en prenant 1 cc. de la solution a et 1 cc. 10 de la solution b qu'on verse dans 250 cc. d'eau distillée

(il ne faut pas mélanger directement a et b non dilués). On complète enfin à 500 cc. avec l'eau distillée.

Les opérations sont faites à côté du colorimètre et avec le plus de rapidité possible, en observant l'ordre suivant :

Solution de chlorhydrate d'histamine à 0 mmgr. 1 p. 5 cm ³ .	5 cc ³
Solution sulfanilique	1 cc ³
Solution de nitrite de sodium 1 p. 100	1 cc ³
Eau distillée	3 cc ³

Puis ajouter en filtrant goutte à goutte la solution saturée
de carbonate de soude 5 cc³

Le second godet du colorimètre renferme la solution colorante qui pourra ainsi être ajustée par rapport à la solution titrée d'histamine.

OBSERVATIONS CLINIQUES

Nos hypertensions ont été réparties en deux groupes.

1°) Hypertensions sans signes de néphrite.

2°) Néphrites hypertensives.

HYPERTENSIONS SANS SIGNE DE NEPHRITE

OBS. I. — Maladie de Hodgson.

Ren... Pauline, 56 ans, femme de ménage, entre à l'hôpital le 15 février 1938, sur le conseil de son médecin-traitant qui la soigne depuis huit mois.

Le 5 juin précédent, elle était réveillée brutalement, vers deux heures du matin, par une sensation d'étouffement avec angoisse, impression de barre sur la poitrine, tout ceci cède rapidement à des ventouses sèches, et le lendemain bien que fatiguée, elle peut reprendre son travail.

Une semaine après, deuxième crise, cédant aux ventouses scarifiées; à ce moment, la tension est à 28 et elle pèse 80 kg., un régime sévère est institué et à la fin de décembre, la tension est descendue à 18 et elle pèse 66 kg.; elle prend 30 gouttes de digitale en 4 jours par semaine.

Elle rentre à l'hôpital parce que depuis 10 jours elle se sent fatiguée; qu'elle a eu il y a une huitaine de jours un point de côté violent à droite avec douleurs en demi-ceinture et quelques crachats rouges puis noirâtres.

Ace moment l'examen montre une tension de 28/8; la pointe du cœur bat dans le septième espace et est déviée en dehors; à la base on entend un souffle systolique rude, irradiant vers la pointe

et le cou et un souffle diastolique très rude aussi gagnant l'appendice xyphoïde.

A la pointe on entend un souffle systolique très net, et un léger bruit de galop.

Le pouls est rapide, tendu, bondissant, les artères scléreuses, battantes. L'aorte bat dans le creux sus-sternal et la sous-clavière dans le creux sus-claviculaire.

Il n'y a pas de pouls capillaire, mais on entend un double souffle crural.

Le foie déborde de 4 à 5 travers de doigt les fausses côtes, il est dur, lisse, tranchant et régulier.

La rate est perceptible sur deux travers de doigt. L'examen des poumons montre des vibrations diminuées à droite avec quelques râles de congestion aux deux bases. Les réflexes tendineux sont faibles. C'est une femme qui s'est toujours bien portée; ses cheveux ont blanchi à 20 ans, elle n'est plus réglée depuis 12 ans, n'a jamais été enceinte, et boit 1 litre 1/2 de vin par jour.

Elle n'a jamais eu de céphalées, ni douleurs, ni mouches volantes, ni bourdonnements d'oreille, ni doigts morts.

Les examens pratiqués donnent : urée, 0,37 pour 0/00 Hecht et Calmette-Massol : positifs.

Tyramine 2,7

imidazols 1 = 2,7

			0/00	éliminé
Galactosurie	8 à 10	100	2,71	0,27
	12 à 12	130	traces	0
	12 à 18	125	0	0
	18 à 8	150	0	0

OBS. 2. — Hypertension avec décomposition cardiaque.

K... âgée de 24 ans, entre en juillet 1935 pour hémoptysie. Les premiers malaises remontent à 1920; à ce moment, elle commence à souffrir d'une dyspnée d'effort et brusquement, une nuit, en août, elle fait une crise de dyspnée aiguë qui l'amène à l'hôpital où on lui fait une saignée qui l'améliore.

Jusqu'en 1927, elle a une crise semblable tous les trois ou quatre mois. En 1927, 15 jours après une crise, pendant qu'on l'aucul-

tait, elle fait, sans prodrome, une hémoptysie très abondante, nécessitant une thérapeutique d'urgence mais sans transfusion.

Cinq jours plus tard, alors que les crachats étaient encore teintés, nouvelle hémoptysie : à ce moment, le taux de l'urée sanguine était de 0,40, la tension artérielle élevée, pas de bacilles de Koch dans les crachats, lipiodol négatif.

En 1932, la tension artérielle étant encore élevée elle fait une paralysie faciale fruste et isolée. En 1935, sa tension maxima est à 24. Le 24 juillet 1935 quelques jours après sa crise habituelle, elle rejette dans un accès de toux 4 gros caillots de sang rouge.

L'auscultation à ce moment fait entendre un bruit de galop. La malade a quelques métrorragies.

Le 4 novembre 1937, la dyspnée d'effort persiste, mais est moins accentuée qu'à l'entrée. Pas de dyspnée de décubitus, pas de palpitations. Elle tousse peu, émet quelques crachats purulents, mais ne présente aucun autre trouble fonctionnel, seulement insomnie et anorexie complète.

L'examen pratiqué à ce moment, montre une malade très pâle, légèrement dyspnéique, avec une légère cyanose des lèvres et des ongles.

La pointe du cœur bat dans le septième espace; les bruits sont légèrement assourdis, le rythme normal, à 72, il n'y a pas de bruits surajoutés. La tension est à 18,5/11,5. Les artères sont un peu dures; on sent les battements de la crosse dans le creux sus-sternal.

L'auscultation des poumons fait entendre quelques râles congestifs à la base gauche, et à droite, à la partie moyenne, quelques râles humides, surtout inspiratoires et de la pectoriloqui aphone.

Le foie légèrement douloureux déborde de deux travers de doigts. La rate n'est pas perceptible.

La fatigue fait apparaître un œdème malléolaire, les veines sont dilatées, aux jambes et dans la région médiastinale.

Dans les antécédents, on peut retenir des bronchites à répétition l'hiver, et 4 fausses couches dont deux à 5 mois et deux à 7 mois; en 1909, une cholécystite, suivant une crise de coliques
tyramine

hépatiques. Un dosage de ———— effectué le 16 mars 1935, au
imidazols

moment où la tension était de 22,5 et l'urée 0,56, donne ————
7,3
traces

Le 22 du même mois, la bile donne les chiffres suivants : $\frac{1,8}{4,2}$

OBS. 3. — Hypertension essentielle.

S... Mathilde était entrée le 13 juillet 1937 pour de violentes douleurs abdominales à type de torsions, dans la région ombilicale et les deux hypochondres irradiant vers les lombes. L'examen, à part une sensibilité et une défense de cette région ne montre rien d'anormal, sinon une tension de 25-15,5.

T 7,5

A ce moment, l'urée est à 0,37 et le rapport $\frac{—}{—} = 5,7.$

I 1,3

OBS. 4. — Hypertension avec note hépatique.

D... Marguerite âgée de 67 ans, entre le 18 juin 1937 pour œdème généralisé, prédominant aux jambes et dyspnée.

En juillet 1936, à la suite d'un séjour à la mer, elle avait présenté les mêmes symptômes accompagnés de céphalée, vomissements fréquents, douleurs lombaires, tachycardie, asthénie et anorexie. Le régime lacté et les ventouses l'avaient améliorée.

Dans les antécédents, on note de l'eczéma à répétition, de la stérilité.

L'examen pratiqué quelques jours après l'entrée montre un aspect pigmenté de la peau surtout à la face et à l'abdomen, une ascite modérée, l'œdème des membres inférieurs a disparu, le foie est gros et la rate palpable.

L'examen cardiovasculaire, décèle une aortite, les artères sont
23
très dures, la tension est de —, le pouls à 80, le B. W. négatif.
12

Les analyses pratiquées donnent : urée du sang 0,37; cholestérinémie 1,42; glycémie 0,94. L'épreuve d'hyperglycémie provoquée donne :

A jeûn : 1,03; à 10 heures 25 : 1,74, à 10 heures 55 : 1,59, à 11 heures 25 : 1,44, à 11 heures 55 : 1,29.

T 6,1

Le rapport $\frac{—}{—}$ est de $\frac{—}{—} = 3,4.$

I 1,8

OBS. 5. — Hypertension chez une hyperthyroïdienne, avec décomposition cardiaque.

Madame A..., âgée de 48 ans, entre le 7 juin 1937 dans un état de dyspnée et d'agitation très vives. Il y a trois mois, elle a fait un épisode pulmonaire aigu avec points de côtés violents à la base droite, suivi de quelques jours de fièvre, avec expectoration teintée de sang. Au décours de cet accident, s'est installé un état de défaillance cardiaque marquée, avec orthopnée, insomnies, grande agitation, amaigrissement rapide (13 kilos) et anorexie.

Rien à signaler dans les antécédents, sinon 8 grossesses dont deux gémellaires. Dernières règles en novembre 1936. La malade se présente très agitée, en état d'orthopnée; pas de cyanose, ni d'œdème, mais le teint est livide; la température est à 38°, le foie, lisse, un peu douloureux, déborde largement le rebord costal; le cœur est en tachyarythmie complète à 124. On trouve des signes de congestion pulmonaire passive à la base droite; la tension est de 23-12.

Le 10, le pouls est à 104, arythmique; à la pointe on entend un souffle systolique, persistant dans les changements de position mais peu intense et sans propagation. La tension artérielle est à ce moment 17-9,5. Un métabolisme basal pratiqué les jours suivants montre une augmentation de 40 %; mais il faut tenir compte de la polypnée intense.

$$\frac{\text{T}}{\text{I}} \text{ — et à ce moment de } \frac{6,5}{0} = 6,5.$$

OBS. 6. — Hypertension après hystérectomie.

G... Marie, âgée de 54 ans, entre le 1^{er} février 1937 pour une hypertension atteignant 29.

Cette hypertension a été découverte il y a douze ans, un an après une hystérectomie totale, faite à la suite d'une fausse couche.

Les premières règles sont apparues à 16 ans, deux enfants bien portants; le premier accouchement a été suivi de fortes migraines mensuelles ayant duré pendant 20 ans, l'hystérectomie les aurait

fait disparaître; à 22 ans, forte hémoptysie; à 41 ans épistaxis ayant duré 5 heures; à 52 ans, à la suite d'une émotion, parésie de la jambe gauche ayant disparu au bout de 15 jours.

L'examen du cœur montre un clangor du deuxième bruit et quelques extra-systoles. La tension est à ce moment de 21-13; il y a un léger œdème sus-malléolaire; par ailleurs, l'examen est complètement négatif.

T	4,2
Un dosage de — effectuée le 6 février 1938 donne — = 4,2.	
I	traces

Dans l'urine pas de cylindres ni d'albumine; quelques leucocytes et cellules vésicales.

OBS. 7. — Hypertension essentielle.

C..., 64 ans, entrée le 16 janvier 1929, sortie le 30 janvier 1929.

La tension a varié de 21-13, à 17-10. Au moment où elle était

T	6
à 18-10,5 un dosage — a donné —. L'urée est à 0,48, le B. W.	
I	0

négatif.

OBS. 8. — Hypertension chez un goutteux.

L... Jules, 60 ans, retraité de l'A. P. a fait un séjour à l'hôpital du 2 novembre 1938 au 20 novembre 1938, pour des ictus répétés avec chute ayant débuté trois jours auparavant. Dans l'intervalle des ictus, amaurose transitoire, éblouissements.

Depuis 20 ans, il souffrait de ces éblouissements auxquels s'ajoutait la perception de mouches volantes, de la céphalée, des éclipses de mémoire. Il eut un jour une aphasie, qui céda à la saignée.

Il se plaint de dyspnée d'effort, de sensation de doigts morts.

Par ailleurs, crise de goutte typique, durant une dizaine de jours, à la tibiotarsienne gauche; depuis 6 mois, il souffre, la nuit surtout, de crampes épigastrique atroces durant une demi-heure, suivies de douleurs dans la région vertébrale correspondante.

C'est un malade pléthorique, gros mangeur, gros buveur, qui a eu une scarlatine à 14 ans, et depuis 18 ans se plaint de douleurs articulaires multiples. De 18 à 30 ans, épistaxis fréquent.

Hérédité de gros mangeurs pléthoriques.

L'examen, à part un gros foie, est complètement négatif; la tension varie de 22-11 à l'entrée, à 18-9, à la sortie.

Les examens pratiqués le 3 novembre donnent :

Urée sanguine : 0,43.

Glycémie : 0,80.

Uricémie : 89 mmgr.

Cholestérolémie : 3,50.

T 4,4

Le rapport — est de — = 3,6.

I 1,2

OBS. 9. — Hypertension essentielle.

Madame D... 62 ans, a fait un séjour à l'hôpital du 1^{er} avril 1939 au 29 avril 1939. Elle était entrée pour une hématomérose. La tension a varié durant son séjour de 23-12 à 20-11. L'urée sanguine qui était de 0,64 à l'entrée était de 0,45 à la fin de son séjour;

T 6,5

à ce moment le rapport — était de — = 1,6.

I 4

OBS. 10. — Hypertension avec ramollissement cérébral.

S... Georges 63 ans, tourneur en métaux entre le 3 décembre 1936 pour une hémiparésie droite probablement due à un ramollissement cérébral. Dans les antécédents, rien à signaler, sinon un enfant et une fausse couche de la première femme et pas d'enfants de la deuxième femme.

Jusqu'en 1932, il est bien portant. Il souffre d'une perte de mémoire progressive, accompagnant l'hypertension.

La tension pendant son séjour a été de :

22/11 le 4 décembre.

19/10 le 5 décembre.

20/10 le 7 décembre.

16,5/10 le 5 janvier.

T	3,2
Un dosage de — pratiqué le 4 décembre a donné — = 1,2.	
I	2,6

A ce moment l'urée est à 0,54.

Dans le liquide céphalo-rachidien on trouve le 24, décembre une albuminose de 0,56 et 2 leucocytes, par mm³.

OBS. 11. — Hypertension avec défaillance cardiaque.

M... Berthe, 69 ans, entre le 15 janvier 1937 pour un état de dyspnée permanent datant d'une congestion pulmonaire, survenue, dit-elle, il ya 25 ans; cette dyspnée, légère l'été, s'aggrave tous les hivers. Elle survient surtout par l'effort et le décubitus et s'accompagne de toux et d'expectorations.

Pas d'autres signes fonctionnels.

Elle a un enfant de 34 ans et est sourde depuis cette congestion datant de 25 ans.

A l'examen on la trouve en orthopnée, le thorax est dilaté, il y a de la submatité aux deux bases, mais surtout au niveau de l'aisselle droite. L'expiration est prolongée, on entend des râles humides aux deux bases.

Le pouls est à 100, bien frappé; il y a un léger clangor à la base; pas de souffle ni de bruit de galop, quelques extra-systoles. La tension est à 26-13, par ailleurs rien d'anormal. Pas d'albu-

	T
minurie. Une urémie à 0,35. Le rapport — est, dans les sueurs,	
	I

19	4,8
de —. Dans le sang, de — = 1,8.	
14	2,6

HYPERTENSIONS AVEC NEPHRITES

OBS. 12. — Néphrite aiguë avec légère hypertension.

F... André, âgé de 46 ans, paveur, a fait un séjour à l'hôpital du 23 janvier 1939 au 11 avril 1939. Il était entré pour un œdème discret mais généralisé, avec hydrothorax et ascite légère. On décèle une albuminurie importante ayant varié de 12 grammes à l'entrée à 2 grammes à la sortie avec cylindrurie, nombreux leucocytes et hématies, et colibacilles. L'urée sanguine de 0,83 à l'entrée est à 0,40 à la sortie avec à ce moment une constante de 1,102. La tension artérielle a varié de 15,5-8 à 10,5-8. Les analyses de sang pratiquées à l'entrée ont donné :

Cholestérol 2,50
 Chlore globulaire 1,85

 = — = 0,50.

Chlore plasmatique 3,69

Albumine totale : 82,90.

Sérine 57,55

 = — à 2,27.

Globuline 25,35

T

Le dosage du rapport — du sang effectué le 6 février 1939
 1

7

a donné — = 7.

1,1

OBS. 13. — Mal de Bright.

M... Lucien, bijoutier, âgé de 50 ans, entre à l'hôpital le 19 janvier 1937, pour hypertension.

Depuis un an, il souffre de petits troubles variés : fatigue marquée le soir, dyspnée d'efforts, mouches volantes, fourmillements des extrémités, bourdonnements d'oreilles, et depuis trois mois chaque repas est suivi d'une sensation de barre épigastrique. Tout

ceci l'amène à consulter. On lui trouve une tension de 29-12, l'urée sanguine est à 0,55; le B. W. négatif.

Un régime strict fait disparaître la plupart de ces troubles, mais il subsiste un état de fatigue intense, et une dyspnée d'effort très marquée; la tension se maintient à 27, c'est ce qui le décide à entrer à l'hôpital.

A ce moment l'état général semble bon, on découvre un très léger œdème malléolaire, le volume du foie est normal et sa pression n'est pas douloureuse.

L'auscultation du cœur décèle un bruit de galop à la pointe, un clangor à la base; le pouls est régulier à 78, pas d'extra systoles.

La tension artérielle qui était de 27-14 à l'entrée tombe rapidement par le repos en 4 jours à 22,5-12,5, puis à 20-11.

On ne découvre pas de signes périphériques d'hypertension, la diurèse est bonne, pas d'albuminurie. (Il dit en avoir eu des traces).

Par ailleurs, l'examen est complètement négatif.

Les examens de laboratoire, donnent :

Urémie : 0,45.

Constante d'Ambard : 0,148.

Cholestérinémie : 1,95.

Chlorures de l'urine : 6,31 %, 4,10 en 24 heures.

Urée de l'urine : 20,93 % et 13 par 24 heures.

$$\text{Rapport } \frac{\text{T}}{\text{I}} = \frac{3,9}{1,6} = 2,4.$$

OBS. 14. — Hypertension, urémie.

L..., 37 ans, a fait un séjour à l'hôpital du 20 au 23 mars 1939 pour urémie. Celle-ci est à 1,08 la constante d'Ambard 0,359,

$$\text{la tension artérielle est à } 16/9, \text{ le rapport } \frac{\text{T}}{\text{I}} = \frac{6}{2,3} = 2,6.$$

OBS. 15. — Néphrite albuminurique avec hypertension.

L..., 35 ans, a fait un séjour à l'hôpital du 11 janvier 1939 au 17 janvier 1939. La tension est de 15-9, la réserve alcaline, 74,8,

la constance d'Ambard 0,081, l'albuminurie de 2,80, le rapport —
T
1

7
est de — = 0,69.
11

OBS. 16. — Urémie d'évolution rapide sans hypertension.

D... Germaine, 53 ans, est entrée le 9 décembre 1938 pour vomissements à la suite de chaque prise d'aliments, durant depuis trois semaines. Par ailleurs, anorexie, insomnie, asthénie.

Un dosage d'urée effectué la veille a donné 0,44.

Rien à noter dans les antécédents.

Dès son entrée, les mictions cessent brusquement et elle reste 5 jours en anurie complète. Elle reçoit du sérum glucosé, la diurèse reprend le 14 décembre donnant environ 1 litre à litre et demi. L'examen de l'urine pratiqué à ce moment montre une absence d'albumine, quelques cylindres, quelques leucocytes, et de très nombreuses hématies.

Avec l'anurie, l'urémie augmente brusquement et atteint des chiffres de 2,43 le 10; 3,17 le 12; 4,86 le 15; 4,80 le 16; 6,24 le 17; et 5,95 le 19; Exitus le 20. La réserve alcaline est de 43,5, la tension

chlore globulaire 1,42
de 10,5-6,5; le rapport — = — = 0,43.
chlore plasmatique 3,26

Fond d'œil normal.

Séro-diagnostic de spirochétose ictéro-hémorragique : négatif.

Nécropsie : rien de particulier.

T 11,8
Le rapport — le 17 décembre 1938 est de — = 2,8.
I 4,2

OBS. 17. — Néphrite hypertensive et azotémique chez syphilitique :

O... Maria, 62 ans, entre le 14 juillet 1938 pour hypertension de 28-16.

Le début des troubles dont il souffre actuellement remonte à l'été de 1936; à ce moment il fut pris de vertiges subits avec dyspnée, il eut grand mal à rentrer chez lui. Le médecin appelé fit le diagnostic d'hypertension et le soigna pendant deux mois avant de le rendre à une vie active.

Un accident analogue se reproduisit en septembre 1937 puis un troisième en mars 1938; à ce moment, on institue un traitement intensif, avec ventouses scarifiées, acétylcholine, quinby, mais avec peu de résultat; c'est en désespoir de cause que son médecin l'adresse à l'hôpital.

Dans les antécédents, il y a lieu de signaler une blennorrhagie à 22 ans, et à 24 ans, un chancre qui fut traité trois mois; le malade est marié et père de deux enfants (28 et 12 ans) bien portants.

Jusqu'en été 1936 il se portait très bien. Mais à partir de ce moment, il a commencé à souffrir d'une dyspnée, qui a augmenté progressivement, et à la fin de l'année, elle était continue et exagérée par le plus petit effort; par ailleurs, céphalée sourde continue, quelques épistaxis. Pas de troubles oculaires, ni sensation de doigts morts, ni crampes. Depuis mars, œdème malléolaire le soir. A ce moment on décèle de l'albuminurie.

Il signale qu'il a beaucoup maigri pendant ces derniers mois.

A l'examen, on se trouve devant un malade pâle, avec varicosités des pommettes, les yeux sont saillants, les vaisseaux du cou battent.

La pointe du cœur bat dans le septième espace intercostal gauche. A la pointe, on entend un bruit de galop et un tout petit souffle systolique. A la base, un double souffle se propageant le long du sternum et un éclat du deuxième bruit.

Pas de thrill, la T. A. est de 28-16, le pouls à 100, dur mais dépressible, les artères sont rigides. On perçoit un double souffle crural, et on peut mettre en évidence le pouls capillaire au front et aux ongles.

Les poumons sont normaux, le foie déborde largement les fausses côtes, la rate n'est pas percevable, les réflexes sont vifs. Pas de signe de Babinski, pas de troubles oculaires.

Le dosage d'urée sanguine effectué le 8 août 1938 donne 0,72; dans le liquide céphalo-rachidien : 0,79, la constante d'Ambard est à 0,202.

L'albuminurie se maintient aux environs de 1,50; on trouve dans l'urine de nombreuses hématies et quelques cylindres.

sérine	45,50
Le rapport $\frac{\text{---}}{\text{---}}$ est de $\frac{\text{---}}{\text{---}} = 1,95.$	
globuline	23,25

Un premier dosage de T/I effectué le 2 juin donne $8,4/1,4 = 6.$

Un deuxième dosage le 21 septembre à la suite d'une crise épileptiforme ayant cédé à la saignée donne $9,7/\text{traces}$ et dans le liquide céphalo-rachidien $2,1/0.$

OBS. 18. — Néphrite chronique. Exitus. C... T... K... 50 ans.

L'urémie a varié de 4,32 le 8 mars à 4,65 le 11 mars, avec 3 grammes d'albumine dans les urines. La T. A. a oscillé entre 16/9 et 14,5/7. Un dosage de tyramine effectuée le 9 a donné le chiffre de 17 mg.

OBS. 19. — Néphrite chronique à la suite de pyélonéphrite de la grossesse.

T... 27 ans. La T. A. est passée par les chiffres suivants : 17/9, 21/12,5, 20,5/12,5, 7,5/5 la veille de la mort. L'urée du sang a passé de 0,64 à 3,50. Trois dosages de tyramine ont donné 8,5, 10,2 et 11,5.

OBS. 20. — Néphrite chronique azotémique.

C... 25 ans. La T. A. était de 28/16 avec albuminurie massive et cylindrurie. L'urémie a varié de 1,35 à 2,97. Trois dosages de tyramine ont donné 7,6; 8,2; et 18,5.

OBS. 21. — Hypertension, azotémie.

B..., femme L... 53 ans est admise le 1^{er} avril 1939 pour état fébrile. C'est une malade qui avait déjà été hospitalisée du 5 sep-

tembre 1938 au 14 octobre 1938, pour un œdème du membre inférieur droit, probablement causé par une métastase d'un néoplasme utérin soigné par la radiothérapie en 1933. Cet œdème persiste, mais très léger, dur et rougeâtre, la peau est lisse et tendue.

En 1934 s'établit une incontinence d'urine qui dure encore.

Depuis quelques mois sont apparus des vomissements peu fréquents, sans cause apparente. Depuis quelques jours elle se plaint de toux, de dyspnée; la température est à ce moment de 38° à 38°5. On entend quelques râles aux bases. Un dosage d'urée a donné 0,24.

Après quelques jours de repos elle semblait aller mieux, quand sont apparus des vomissements très fréquents et sans cause apparente; l'urée du sang monte brutalement de 0,24 à 2,13; la tension est à ce moment de 20/10. A l'auscultation du cœur on entend un premier bruit assourdi à la base avec deuxième bruit claqué; un souffle systolique perceptible à la pointe et à la base. Râles de bronchite dans les deux champs pulmonaires et, aux deux bases mais surtout à droite : submatité et râles sous-crépitaux. Le foie déborde légèrement le rebord costal.

L'examen radiologique montre un estomac absolument normal. Les vomissements résistent à toute thérapeutique et le 2 mai 1939 la malade décède.

Le 27 avril 1939 la réserve alcaline était à 51,3.

chlore globulaire

Le rapport ————— est de $2,62/3,62 = 0,72$.

chlore plasmatique

La numération globulaire donne : hématies 3.360.000.

Globules blancs 13.800.

Poly-nucléaires 85 %.

Grands et moyens mono-nucléaires 9 %.

Monocytes 6 %.

Hémoglobine 75; glycémie 1,32; B. W négatif.

Le rapport T/I, qui est à 5,5/traces le 14 avril; est à 12/2,2 = 5,4 le 27.

OBS. 22. — Hypertension, hémorragie méningée.

X... est admise le 7 avril 1937 pour céphalée intense et troubles visuels ayant débuté brusquement dans la nuit du 2 avril.

Depuis 3 à 4 jours elle se sentait fatiguée, lourde. Dans la nuit du 2 avril elle fut réveillée par une violente douleur de toute la tête et de la colonne vertébrale; en même temps elle est prise de vertiges, la vue se trouble et la céphalée augmente ne cédant à aucun calmant. Un médecin appelé fait appliquer des ventouses scarifiées et des sangsues, mais sans amélioration. C'est pourquoi elle se fait admettre à l'hôpital.

A ce moment la tension est de 28/13, elle était à 30 avant les sangsues. La malade voit difficilement, surtout de l'œil gauche; on trouve une paralysie de la troisième paire à droite et un œdème papillaire bilatéral avec hémorragie en nappe, la nuque est très raide. Traitement : acéchole.

Le 8 la céphalée est encore plus intense, les signes méningés augmentent (signe de Kernig, raideur de la nuque). Une ponction lombaire retire un liquide sanglant.

Le 10 anurie, deux sondages.

Le 15 nouvelle ponction lombaire, liquide xanthochromique.

Le 17 rétablissement des mictions.

Le 4 mai amélioration marquée. T. A. 22/12.

L'examen oculaire donne : gros troubles du vitré; acuité visuelle très basse; parésie de la troisième paire.

Le 9 avril un dosage d'urée donne 0,54.

Le 20 le rapport T/I dans le sang est de 9,4/0 et dans le liquide céphalo-rachidien on ne trouve que des traces de tyramine et d'imidazols. Le B. W. est négatif.

OBS. 23. — Néphrite chronique azotémique et hypertensive.

F... Emile âgé de 34 ans, mécanicien, est hospitalisé le 12 février 1937 pour des troubles oculaires dont l'accentuation progressive l'oblige à interrompre son travail. Ces troubles consistent en scotome, amaurose passagère, accompagnés de vertiges avec tendance lipothymique. Par ailleurs fourmillement des extrémités et surtout torpeur continue et progressive.

Le début des malaises remonte à un an, à ce moment il a l'attention attirée par un œdème périmaléolaire, on trouve alors de l'albuminurie (1 gr.) mais la tension n'a pas été prise. En 1928 il a subi une néphrectomie gauche pour tuberculose rénale, la cys-

tite a subsisté longtemps après l'opération mais est actuellement disparue.

A l'examen le visage est un peu pâle, légèrement cireux avec quelques varicosités des pommettes. Le malade somnole, les paupières légèrement abaissées. On constate une hémorragie sous-conjonctivale à droite. On découvre aux membres inférieurs un œdème assez discret prenant le godet et remontant jusqu'au genou.

L'auscultation du cœur décèle un rythme rapide (120) avec des bruits secs, frappés et des extra-systoles. La T. A. est à 19/14.

On sent un gros foie douloureux à la pression. L'examen du fond d'œil montre une rétinite azotémique très importante avec gros œdème papillaire, plaques blanches, hémorragies. L'acuité visuelle est de 3/10 et 4/10.

Les divers examens de laboratoire pratiqués le 17 février 1937 donnent : urémie 1,99.

Chlorures des urines : 0,70 0/00 ; par 24 heures 0,52.

Réserve alcaline 42,5.

Glycémie 0,72.

Chlore globulaire

$$\frac{\text{Chlore globulaire}}{\text{Chlore plasmatique}} = 1,81/4,01 = 0,45.$$

Chlore plasmatique

Albuminurie 14,2.

Le 20 février 1937 chlorures des urines 0,46 0/00 ; 0,34 par 24 heures.

sérine

$$\text{Rapport } \frac{\text{sérine}}{\text{globuline}} = 49,50/9,25 = 5,3.$$

Le 22 février 1937 : épreuve de la P. S. P. : élimination après 70 minutes = 0.

Cholestérinémie = 2,30 ; lipides totaux 11,40.

Un dosage T/I effectué le 11 mars a donné $4,9/1,2 = 4$.

OBS. — 24. — Néphrite chronique azotémique et hypertensive.

H... Berthe, 57 ans est admise le 2 novembre 1936 pour des troubles de néphrite hypertensive soignée depuis plusieurs années.

En 1928 à l'occasion d'une céphalée persistante on lui découvre une tension de 18/11.

De 1928 à 1933 elle souffre d'œdèmes, de céphalées, de troubles oculaires et digestifs. En 1933 elle a une crise de vomissements avec diarrhée et état lipothymique. A ce moment la tension est de 21/11 et l'urée du sang à 0,91.

Elle est hospitalisée pendant 1 mois 1/2.

Depuis 1933 elle est en traitement, cependant l'asthénie progresse, les syncopes sont de plus en plus fréquentes, et la tension oscille entre 27 et 19 de maxima. L'urée du sang se tient entre 1 et 1,15.

A son entrée elle présente le syndrome azotémique classique avec tête lourde au réveil augmentant progressivement pour finir en céphalée occipitale rebelle à tous calmants; bourdonnements d'oreilles, mouches volantes, fourmillements des extrémités, impression de doigts morts, petits épistaxis. Troubles digestifs assez marqués avec anorexie surtout pour la viande. Malgré un régime bien suivi les repas sont suivis de vomissements alimentaires ou bilieux, de diarrhée; pituites fréquentes le matin.

Il en résulte un état général très touché avec asthénie et amaigrissement marqués, état de somnolence et syncopes fréquentes. L'examen du cœur pratiqué à l'entrée décèle un bruit de galop intermittent; un souffle systolique de la pointe. Elle se plaint de palpitations, de dyspnée et depuis trois ans de douleurs d'origine probablement péricardique de plus en plus vives.

La tension est à 20/11, le pouls à 72, régulier, dur, tendu.

A ce moment il y a ni œdème malléolaire ni hydrothorax, ni stase pulmonaire. On constate un léger ictère.

Les mictions sont fréquentes la nuit, mais dans l'ensemble il y a oligurie; pas d'albuminurie, rares cylindres. Constante d'Am-bard : 0,240.

Le B. W. est négatif; urée du sang 0,70, glycémie 0,88.

Le 13 novembre 1936 l'urée du sang est à 0,67; le rapport chlore globulaire

$$\frac{\text{chlore globulaire}}{\text{chlore plasmatique}} = 2,30/4,36 = 0,52.$$

chlore plasmatique

La réserve alcaline est à 52,6.

Le 6 février 1937 l'urée du sang est à 0,68; le 10 avril 1937 à 0,81; le 22 mai 1937 à 0,54 avec 2 gr. de cholestérinémie.

sérine

$$\text{Le 7 juin 1937 le rapport } \frac{\text{sérine}}{\text{globuline}} = 45,75/13,30 = 3,4.$$

L'épreuve de la P. S. P. donne 15 %. A ce moment le rapport de T/I est de $3,8/1,5 = 2,5$; il était de $2,8/2,6 = 0,92$ le 13 novembre 1936.

OBS. 25. — Néphrite chronique hypertensive.

L... Edouard, 51 ans est admis le 29 août 1936 pour des crises de dyspnée paroxystique datant de 3 ans.

Son passé pathologique est chargé; en 1911 et 1912 il souffre de colique néphrétiques droites; en 1916 il fait brutalement, sans prodromes une néphrite hématurique avec œdèmes et albuminurie à 7 gr., tension élevée, bruit de galop.

En 1931 il est opéré pour un ulcus de la petite courbure dont il souffre depuis 1929.

En 1933 crise d'œdème aiguë, récidivant en 1934. Depuis ce moment il est continuellement essouffé; cette dyspnée est constante augmente à l'effort et progresse d'année en année. Il est soigné par des toni-cardiaques, des diurétiques, des saignées.

L'examen pratiqué à l'entrée montre une tension de 20/8,5 qui après quelques jours s'abaisse à 16,5/7,5 une grosse atteinte cardiaque et rénale. Le cœur est dilaté avec un bruit de galop et un souffle d'insuffisance mitrale fonctionnelle; la diurèse varie de 1 litre à 1 litre 1/2 par 24 heures. Les urines renferment de 0,25 à 1 gr. % d'albumine, des hématies, des leucocytes, pas de cylindres, quelques cristaux d'acide urique. Le rein droit est gros et douloureux à la palpation profonde. L'urée sanguine est à 0,54, après avoir été à 0,62 en juillet 1936. Il n'y a pas d'œdème.

Le 2 novembre 1936 on pratique la décapsulation difficile d'un rein petit et rouge.

Après l'opération le débit urinaire de 24 heures est de 1,500; l'albuminurie varie de 0,25 à 0,50 %; l'urée sanguine est à 0,50; le bruit de galop a disparu; la T. A. à 15/7 le 3 novembre est remontée à 17,5/8 le 12 décembre.

En somme il y a amélioration fonctionnelle mais la T. A. est revenue au niveau antérieur.

L'épreuve à la P. S.P. pratiquée le 5 octobre 1936 avait donné 35 %; le 7 décembre 1936 une nouvelle épreuve donne le même résultat.

Le 20 décembre 1936 l'urée du sang est à 0,45. A ce moment le rapport T/1 est de $3,1/2,6 = 1,2$.

OBS. 26. — Néphrite chronique azotémique et hypertensive.

S... menuisier, âgé de 48 ans, entre le 24 janvier 1936 sur le conseil de son médecin pour albuminurie et urémie de 2,25.

Le début de ses malaises actuels remonte à 1927; à ce moment il fut pris de céphalées, vomissements, vertiges, crampes violentes dans les membres inférieurs, doigts morts la nuit, parfois diarrhée.

On lui découvre alors une albuminurie de 4,5 % et une tension de 29/12, on le soumet à un régime strict, avec ventouses scarifiées, la céphalée ne diminue pas mais les crampes et les vomissements disparaissent. L'urée du sang diminue progressivement et tombe à 1,4 puis 0,70, puis 0,55.

Au moment de son admission il souffre encore à nouveau de crampes, vomissements, céphalées, œdème malléolaire le soir. Sa vue baisse progressivement; depuis 2 à 3 ans périodes de diplopie et d'amaurose.

Dans les antécédents on relève un épisode méningé à 2 ans, un typhoïde à 11 ans, de 12 à 15 ans il travaille dans une imprimerie, à 20 ans il a un chancre, à 22 ans une adénite inguinale droite pour laquelle il est opéré et on lui fait subir un traitement mercuriel pendant deux mois. Six mois après cette adénite il présente une éruption buccale et on le soigne par cautérisation. Par la suite angines fréquentes.

De 35 à 36 ans il a souffert de la région rénale.

Il a été marié, sa femme est morte à la suite de nombreuses opérations, elle a fait deux fausses couches et lui a donné deux enfants bien portants.

A l'examen on trouve un homme pâle, aux téguments couleur de vieil ivoire; le foie, la rate, les poumons sont normaux; paquets variqueux aux jambes; les artères sont dures, scléreuses; le pouls est à 76, l'auscultation fait entendre un souffle systolique de la base et une ébauche de bruit de galop. La T. A. à 21/12 le 24 janvier 1936 est à 17/10 le 28.

Les réflexes sont normaux, traces d'albumine dans les urines.

Les divers examens pratiqués durant son séjour ont donné :

Le 27 janvier 1936 : urée 2,75 ; B. W. négatif ; albuminurie 2,10 par 24 heures.

Le 12 février 1936 rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}} = 70,5/19,5 = 3,1.$

Le 22 février urémie 3,56.

Le 29 février 1936 : urémie 3,70 ; $\frac{\text{chlore globulaire}}{\text{chlore plasmatique}} = 1,77/3,80 = 0,47.$

Le 7 mars 1936 urémie 3,75, coefficient azoturique = 88.

Hématies 3.780.000 (pas d'hématies ponctuées).

Pouvoir protéolytique du sérum 2,9 % ;

Le 9 mars 1936 : exitus. Le rapport T/I le 12 février 1936 était de 4,1/2,7.

OBS. 27. — Néphrite chronique avec azotémie, hypertension, et œdèmes.

V... 35 ans, entré le 30 janvier 1936. Exitus le 20 août 1936.

La tension s'est maintenue aux environs de 21/12.

Les divers examens pratiqués ont donné :

Le 8 février 1936 : urémie 1,97.

Réserve alcaline 40.

Cholestérinémie 1,87.

Albuminurie 14,5.

P. H. sanguin 7,37.

Indoxyle du sang 3 mg. 8 %.

Le 18 février 1936 constante d'Ambard 0,250 ; rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}} = 35,5/24,5 = 1,44.$

Le 23 février 1936 albuminurie 3,60 %, quelques rares cylindres.

Le rapport T/I du liquide pleural est de 9,3/0.

Le 2 mars 1936 le rapport T/I du sang est de 3,4/0.

Le 15 mars 1936 urémie 1,51; $\frac{\text{soufre oxydé}}{\text{soufre total}} = 39 \text{ mg./68 mg.}$
= 0,57.

Le 27 mars 1936 réserve alcaline 57.

Le 4 avril 1936 le rapport T/I du liquide d'œdème est à 4,4/
traces.

Le 13 mai 1936 réserve alcaline 52,2.

Le 22 mai 1936 rapport T/I du sang = 5,3/0.

Le 25 juin 1936 la réserve alcaline est à 42; l'urémie à 1,97.

Une numération globulaire donne :

Hématies : 2.040.000.

Leucocytes : 6.200.

Poly-nucléaire : 81 %.

Lymphocytes : 11.

Moyens mononucléaires : 4.

Grands mononucléaires : 3,

P. B. : 1.

OBS. 28. — Néphrite chronique azotémique et hypertensive.

C... 36 ans, potier d'étain, entre le 1^{er} décembre 1935 pour céphalées. Depuis janvier 1935 il a été hospitalisé à plusieurs reprises pour une urémie variant de 1 à 1,50 et des céphalées.

En ce moment il est sujet à des attaques épileptiformes auxquelles succède un état comateux d'une durée de 5 minutes.

Rien à signaler dans les antécédents. B. W. négatif.

A l'entrée la tension est à 25/16, le pouls à 74.

A l'auscultation on décèle un bruit de galop à la pointe et un deuxième bruit fort et claqué. Le cœur, le foie les poumons sont normaux les réflexes tendineux un peu exagérés.

Le 1^{er} décembre 1936 la tension est descendue à 22/14. A ce moment l'albuminurie est à 4,50, l'urémie à 0,94; la constante d'Ambard à 0,190.

$\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$ est de 70,13/16,5 = 4,3.

chlore globulaire

Le rapport $\frac{\text{chlore globulaire}}{\text{chlore plasmatique}} = 2,10/3,94 = 1,87.$

chlore plasmatique

L'indoxyle du sang = 2 mg., 15.

Le rapport T/I = 0/0.

DISCUSSION DES RESULTATS DE DOSAGE

Si l'on admet comme chiffres normaux, pour l'index tyramine du sang, obtenu suivant la méthode décrite, les chiffres de 2,5 à 3 mmg. p. 1.000, nous trouvons chez une forte proportion de nos hypertendus des chiffres supérieurs.

Mais, d'une part, il n'existe pas de parallélisme entre le chiffre de la tension et celui de la tyraminémie, tel malade avec une tension de 26/13 a une tyraméminémie de 4,8 et un rapport T/I de 1,8; tel autre pour une tension de 15/8 a un index de 7,1 et un rapport de 7,1.

D'autre part, il n'existe pas de relation entre la forme essentielle ou néphritique de l'hypertension et le chiffre de la tyraminémie. Si on admet que la forme d'hypertension pâle de VOLHARD, de néphroangiosclérose maligne est en rapport direct avec une intoxication, il ne semble pas que ce soit la tyramine qui soit en cause, on n'y trouve pas de chiffres plus élevés que dans les autres formes d'hypertension.

D'autre part, dans les formes néphritiques, on trouve des chiffres un peu plus élevés, quand l'hypertension s'accompagne d'azotémie. Les chiffres les plus élevés de tyramine ont été trouvés, dans les azotémies aiguës, graves, avec ou sans hypertension, dans lesquelles l'augmentation progressive des chiffres de tyramine et d'urée accompagne l'évolution fatale. Mais cette élévation ne semble être qu'un simple témoin de la rétention toxique, de la faillite des fonctions d'élimination. D'ailleurs, même dans ces cas, où on trouve des quantités élevées de tyramine, on ne retrouve pas les principaux symptômes de l'intoxication tyraminique. Celle-ci, en outre de son action hypertensive, est mydriatique, hyperglycémiante, produit de l'exophtalmie, de la tachycardie, de la gly-

cosurie, de la céphalée, de la paralysie intestinale, de l'augmentation de la sécrétion lacrymale...; nous n'avons pas retrouvé ce syndrome chez nos hypertendus.

Bien plus, comme nous l'avons vu, la tyramine chez l'homme produit une élévation très nette de la tension systolique sans augmentation notable de la tension diastolique, et comme conséquence, une augmentation de l'amplitude (119). Ceci est nettement contraire à ce qui se passe dans l'hypertension pâle ou toxique et semble exclure la tyramine comme agent toxique, du moins essentiel, dans la sclérose rénale maligne.

Enfin, rappelons que les chiffres les plus constamment élevés de tyramine ont été trouvés chez des cirrhotiques qui sont en général hypotendus. Nous pouvons donc conclure que si, en général, la tyramine est augmentée dans le sang des hypertendus, elle ne semble pas être responsable de cette hypertension.

On peut à cela trouver plusieurs explications. D'abord, si, dans certaines conditions tenant au milieu intestinal, à une méioprégie rénale ou hépatique, etc..., la tyramine est retenue ou produite en excès, d'autres corps toxiques, amines, polypeptides, sels, agissant eux aussi sur la tension peuvent l'être dans les mêmes conditions; il en résulte des antidotismes physiologiques, des renversements d'action, des décapitations, et l'action sur la tension peut-être supprimée ou inversée. Nous avons rappelé que l'histamine qui est libérée et retenue dans les mêmes conditions que la tyramine a une action physiologique sur plusieurs points opposée, c'est pourquoi nous avons considéré le rapport tyramine/imidazols. En fait, le plus souvent, chez les hypertendus, l'histamine est à des chiffres plutôt bas, et le rapport T/I est souvent élevé et dépasse 4 à 6.

Ensuite, il faut compter avec des mécanismes régulateurs, qui maintiennent les constantes physico-chimiques dans les limites étroites permettant le jeu normal des fonctions... Que ce soit l'équilibre acido-basique, phosphocalcique, oxydoréducteur, vagosympathique, nous savons combien il est difficile de faire varier les chiffres normaux, et combien sont sensibles et vigilants les mécanismes protecteurs de cet état d'équilibre.

Sur le plan chimique, remarquons que les réactions qui se passent dans l'organisme et qui peuvent aboutir, dans certaines conditions pathologiques à des corps dangereux, sont toujours des réactions d'équilibre, réversibles, obéissant à la loi du déplacement de l'équilibre de LE CHATELLIER; qui peut s'énoncer ainsi : « La modification de l'un quelconque des facteurs de l'équilibre chimique d'un système de corps (température, pression, concentration de chacun des corps en présence) provoque une réaction dans un sens tel qu'elle tend à s'opposer à la modification du facteur considéré ». Ainsi, la concentration du corps toxique arrête la réaction qui le produit.

Sur le plan physiologique, les réactions d'équilibre jouent de même, par des moyens variés ou s'intriquent les facteurs nerveux et humoraux. Ainsi l'augmentation de tension au niveau des zones réflexogènes cardioaortiques et du sinus carotidien, excite les nerfs dépresseurs de Cyon et Hering, mais aussi augmente la choline du sang.

Nous avons insisté au début de notre travail sur l'importante qu'a, pour l'organisme la stabilité du niveau tensionnel, sur la sensibilité et l'efficacité des mécanismes régulateurs qui le protègent. C'est pourquoi, nous ne pensons pas, que, ces mécanismes étant intacts, il soit possible à un toxique hypertenseur à action rapide et passagère comme la tyramine de déplacer ce niveau tensionnel. Les déplacements de ce niveau que l'on peut observer sont suivis de retour rapide à la normale parfois précédés d'une oscillation en sens inverse comme une corde que l'on pince. Il faut admettre, dans les cas d'hypertension permanente, en dehors des cas d'adaptation à des conditions anormales, une atteinte lésionnelle de ce système régulateur par épuisement, lutte trop longtemps poursuivie, déterminant un processus inflammatoire, par exemple, ou dégénératif avec sensibilité et réactions émoussées ou exacarbées.

Mais ces processus inflammatoires ou dégénératifs, peuvent ainsi être dûs à des nombreuses causes infectieuses ou toxiques banales. Nous en avons donné des exemples. Aussi ne croyons-nous pas à un facteur chi-

mique spécifique dans la genèse de l'hypertension artérielle permanente, même pâle. Nombreux sont les toxiques crinotropes ou neutrotropes qui peuvent être en jeu, qui peuvent léser les divers éléments de ce système : glandes endocrines, nerfs, centre régulateur du mésocéphale dont l'atteinte pourrait produire un spasme vasculaire permanent analogue à la rigidité musculaire de la maladie de Parkinson.

Pour BERNAL (198) l'hypertension paroxystique serait due à un trouble fonctionnel des mécanismes régulateurs normaux de la pression artérielle; l'hypertension paroxystique finissant presque toujours par devenir permanente, on peut penser à la transformation du trouble fonctionnel en trouble lésionnel, lequel serait la cause de l'hypertension permanente.

L'hypertension ne serait, en somme, qu'un des symptômes d'une maladie consistant dans le règlement du système régulateur, mais symptôme dominant l'évolution et le tableau clinique; et les différentes formes d'hypertension tiendraient leur spécificité et leur gravité moins de la cause des lésions produisant ce dérèglement que de leur localisation (localisation glandulaire, nerveuse centrale, nerveuse périphérique) et de leur évolution sur un mode aigu ou chronique.

Il semblerait que dans l'hypertension essentielle, rouge, l'élément endocrine soit surtout touché, les autres éléments du mécanisme régulateur étant relativement intacts, et capables de réagir dans une certaine mesure.

C'est ce qui explique la proportion de choline normale ou élevée dans les humeurs, la vasodilatation périphérique réactionnelle, la réponse normale ou exagérée des réflexes sinocarotidiens ou oculocardiaques (199)... la diminution de la tension par le véronal ou l'hyperpnée agissant sur le système nerveux central, la surface normale d'érythème par l'histamine et l'acétylcholine, montrant l'intégrité des nerfs sensibles et vaso-actifs périphériques. C'est ce qui explique le retour possible à la normale car les parenchymes endocriniens ont des possibilités de régénérescence, de remaniement que n'a pas le tissu nerveux.

Par contre dans l'hypertension pâle, il semble que la

ou les causes toxiques aient lésé plutôt les éléments nerveux centraux et périphériques de ce système régulateur ; ici, la proportion de choline des humeurs est diminuée, les réflexes sino-carotidiens et oculocardiaques sont souvent amortis, le véronal ou l'hyperpnée ne produisent plus de baisse de tension et la zone d'érythème par l'histamine et l'acétylcholine est très réduite.

En conclusion, nous ne croyons pas que la tyramine, en tant que toxique hypertenseur, joue un rôle spécifique, ni même prépondérant dans la genèse et l'entretien de l'hypertension permanente, quelle que soit sa forme.

Mais outre la précédente, nous croyons qu'il existe une autre cause d'hypertension permanente, du moins à un certain stade de son évolution. Et ici nous croyons que la tyramine, non pas en tant que toxique hypertenseur, mais de toxique anti-oxydant, joue un rôle qui, pour être ni direct, ni spécifique, n'en est pas moins, croyons-nous, assez important.

Nous croyons en effet avec BARD (200) que dans certains cas « l'hypertension solitaire est une adaptation de l'appareil circulatoire aux besoins accrus d'un métabolisme cellulaire dévié », BARD ajoute « en rapport avec l'état d'hypernutrition qui est à la base de la maladie » ; nous dirons plutôt : en rapport avec la carence de certains catalyseurs d'oxydation, carence quantitative, ou, par suite de troubles dans le fonctionnement de certains organes : foie, reins, poumons etc... et déplacement des constantes physico-chimiques du milieu loin des conditions optima de fonctionnement de ces catalyseurs : carence qualitative. Mas il faut y ajouter le rôle probablement très important des anti-oxydants du type de la tyramine qui peuvent prendre naissance dans de semblables conditions.

JOUBE et VAGUE (201 et d'autres, après EPPINGER, insistent sur l'adaptation nécessaire du débit cardiaque, et probablement dirons-nous de la tension, « non seulement aux besoins de l'organisme en tant que valeur énergétique bien définie, mais encore à la qualité du sang qui parvient aux tissus et à la capacité des tissus à assimiler l'oxygène et les aliments ». Nous savons que les troubles

de la nutrition tissulaire consécutifs à une thrombose ou une embolie cérébrales, à une entrave apportée à la circulation rénale, peuvent produire une hypertension, par un mécanisme probablement humoral dans lequel certains auteurs, nous l'avons vu, ont voulu faire jouer à la tyramine, précisément, un rôle de « médiateur chimique » en quelque sorte.

Mais ce n'est pas ce rôle que nous avons actuellement en vue, c'est son action sur cette nutrition tissulaire.

En effet, comme l'a dit MOUREU, « la fonction phénol s'accorde avec la fonction amine nucléaire et exalte considérablement l'activité de cette dernière... On arrive ainsi à des pouvoirs anti-oxydants extrêmement élevés (1/1.000.000). On pourrait donc trouver des substances remarquablement anti-oxydantes dans les produits cytolytiques, et l'autolyse *in vivo* pourrait être la source de corps ayant la propriété de diminuer la capacité de « vie respiratoire » de certaines cellules intoxiquées par des produits cytolytiques comme les dérivés de la tyrosine (substance mère des phénols formés par l'organisme) ».

D'autres auteurs envisagent la possibilité de formations à partir d'acides aminés à noyau cyclique, surtout ceux à noyau benzol et indol comme la tyrosine, la phénylalanine, la tryptamine, de quinones dont l'action sur les processus de respiration cellulaire est très puissante si elles ne sont pas immédiatement détruites (MAISIN).

En fait, nous avons relaté l'action de la tyramine sur le métabolisme général, pour certains auteurs action accélératrice, pour ZACCHIA frénatrice. Nous avons relaté les travaux de VON OSTEN, de KLOCKNER, de KORNER, de HAASE, sur l'influence de la tyramine, conjuguée ou non avec la strophantine, sur les oxydations au niveau du muscle cardiaque, du foie, etc... Il est probable que les conclusions opposées sont dues à des questions de dose... L'adrénaline très proche chimiquement, a une action anti-oxydante nette et on lui a attribué un rôle dans le stockage de la Vitamine C, éminemment oxydable au niveau des surrénales. Le dinitrophénol, qui est probablement transformé dans l'organisme en aminophénol, a une action accélératrice puissante sur le métabolisme, alors que d'un côté les amines cycliques, de l'autre les

phénols ont une action anti-oxydante puissante. Il semble donc que tous ces aminophénols aient une action nette sur le métabolisme, action se manifestant dans un sens ou dans l'autre suivant les doses ou des modifications même légères de la structure chimique. Il y a là un vaste champ d'étude à explorer, mais ceci nous mènerait trop loin.

Quoiqu'il en soit, une action anti-oxydante puissante de la tyramine, et de corps analogues, dans certaines conditions de dose, de PH, etc... semble très probable, action pouvant fortement dévier les métabolismes cellulaires et entraîner une hypertension réactionnelle.

Mais nous croyons que cette hypertension d'adaptation, fonctionnelle, n'est que le premier stade dans l'évolution de la maladie, et que plus ou moins rapidement, des modifications organiques des organes régulateurs (hypertrophie, hyperplasie) et aussi de l'appareil cardiovasculaire lui-même, dûes à des conditionnements anormaux de fonctionnement, viennent la compliquer, la consolider, la rendre irréversible; sans compter les lésions de sclérose, de dégénérescence, que peuvent provoquer les produits plus ou moins toxiques libérés dans ces métabolismes déviés.

CONCLUSIONS

I. — Nous avons montré l'intrication étroite des mécanismes nerveux et humoraux dans la régulation de la tension artérielle, et relaté les hypothèses émises pour rattacher certaines formes d'hypertension à un substratum humoral, nous limitant à celles envisageant une origine toxique endogène.

II. — Nous avons relaté les recherches effectuées pour retrouver des toxiques à action hypertensive dans les urines d'hypertendus. Elles ne sont pas concluantes.

III. — Celles effectuées sur le sang, sans être décisives, car beaucoup de résultats sont contradictoires, montrent cependant que les extraits de sang d'hypertendus pâles ont une certaine action hypertensive que n'ont pas les extraits analogues de sang d'individus normaux et d'hypertendus rouges.

IV. — Nous avons passé en revue les principaux toxiques mis en cause : il semble que dans l'hypertension pâle la choline, toxique hypotenseur, mais qui semble intervenir normalement dans la régulation de la tension, soit diminuée, et qu'elle soit en quantité normale au augmentée dans le sang des hypertendus rouges.

V. — Les premières recherches avaient conclu au rôle hypertenseur de la guanidine, des recherches plus récentes ont montré que la guanidine ne joue aucun rôle dans l'hypertension permanente.

VI. — Nous nous sommes étendus plus longuement sur la tyramine, car des travaux étrangers concluent nettement au rôle de la tyramine dans l'hypertension pâle.

Nous avons étudié les sources et le métabolisme de la tyramine dans l'organisme, nous nous sommes appuyé sur la pharmacodynamie, les techniques de dosage, et exposé celle que nous avons employée en vue de vérifier les conclusions des auteurs étrangers.

VII. — De 28 observations d'hypertensions et de néphrites avec dosage de tyramine dans le sang et autres humeurs, il est impossible de conclure au rôle spécifique de la tyramine, en tant que toxique hypertenseur, dans l'hypertension tant pâle que rouge, néphritique qu'essentielle.

Des chiffres élevés sont en relation avec une insuffisance d'épuration, et il n'y a aucune proportion entre le chiffre de tyramine et celui de la tension, des chiffres

élevés de tyraminémie, ou un rapport $\frac{\text{tyramine}}{\text{Imidazols}}$ élevé pouvant s'accompagner d'hypotension, et réciproquement.

D'ailleurs, *à priori*, il semble difficile d'admettre qu'il soit possible à un toxique hypertenseur à action fugace comme la tyramine, de modifier d'une façon permanente et stable, les chiffres tensionnels, du moins tant que les mécanismes régulateurs sont intacts. Ceux-ci certes, peuvent s'épuiser à la longue, se dérégler, présenter des processus inflammatoires ou dégénératifs permettant ou provoquant l'hypertension, mais des effets semblables peuvent être le fait de tellement de toxique banaux qu'il est difficile de retenir la notion de spécificité.

Mais nous croyons que l'on doit tenir compte d'une autre propriété de la tyramine, par laquelle elle peut agir d'une façon indirecte et probablement non proportion-

nelle, car beaucoup de facteurs entrent en jeu, sur la tension. C'est son action anti-oxydante puissante, capable de déterminer, croyons-nous, une hypertension d'adaptation fonctionnelle puis lésionnelle, aux besoins accrus d'un métabolisme dévié.

Mais ce n'est là qu'une hypothèse qui demande des travaux confirmatifs.

Vu
Le Doyen :
BAUDOUIN

Vu
Le Président de la Thèse :
LOEPER

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
ROUSSY



BIBLIOGRAPHIE

- (1) RISER et BECQ. — *Journ. Médical Français*. Février 1939.
- (2) DUMAS. — *Lyon Médical*, 4 octobre 1936.
- (3) Etienne MAY et BROUET-SAINTON. — *Soc. Med. des Hop.* 22 janvier 1937.
- (4) RIVET et AUBRUN. — *Soc. Med. des Hop.* 27 janvier 1937.
- (5) BARD. — *Arch. des Mal. du cœur*. 1929. Page 218.
- (6) DE SÈZE. — *Thèse* Paris 1931.
- (7) LOEPER. — *Clin. Med.* 14 novembre 1935.
- (8) HUCHARD. — *Traité clinique des maladies du cœur et de l'aorte*. Vol. I, 1899.
- (9) ABELOUS. — *C. R. Soc. de Biol.* 1906, page 463.
- (10) ROSENHEIM. — *Journ. of Phys.* 1909, page 337.
- (11) BARGER et WALPOLE. — *Journ. of Phys.* 1909.
- (12) ABELOUS. — *C. R. Soc. de Biol.* 1909, pages 848, 596.
- (13) BAIN. — *The Lancet*, 27 mai 1911.
- (14) METCHNIKOFF. — *Ann. Inst. Past.* 1909.
- (15) GRANGER. — *Archives of Int. Méd.* 1912, tome X.
- (16) ETIENNE. — *Journ. de Path. et Phys. Gén.*, 1913.
- (17) ELLIOT et NUZUM. — *Endocrinology*, T. 18, p. 462, 1934.
- (18) WOLHEIM et LANGE. — *Deutsch. Méd. Wochenschr.* T. 58, p. 572, 8 avril 1932.
- (19) BOHN et HAHN. — *Zeitsch. fur Klin. Méd.* 1933, T. 126, p. 123.
- (20) COESTER. — *Zeitsch. fur. Klin. Méd.* 1933, T. 126, p. 593-599, et 1935, t. 128, p. 665-669.
- (21) KAPPS, FERIS, TAYLOR et WEISS. — *Arch. of Int. Méd.* T. 56, p. 864-876, novembre 1935.

- (22) KAHLSON et WERZ. — *Arch. of Exp. Path. et Pharm.* 1928, vol. 148, p. 173.
- (23) HAUTSCHMANN. — *Zeitschr. Exp. Méd.* 1935, T. 96, p. 442.
- (24) HULSE. — *Zeitschr. fur ges. Exp. Méd.* T. 39, 1924, p. 413.
- (25) HULSE et STRAUSS. — *Zeitschr. fur d. ges. Exp. Méd.* 1924, T. 39, p. 429.
- (26) SHERWOOD et MOORE. — *Journ. Biol. Chem.* 1927, t. 74, p. 231.
- (27) BECKER et HERMANN. — *Deutsch. Arch. fur Klin. Méd.* 1932, p. 173.
- (28) GHEORGHIAN et NICOLESCU. — *C. R. Soc. Biol.* 1924, Vol. 86, p. 260.
- (29) DANZER, BRODY et MILES. — *Proc. Soc. of Exp. Biol. et Méd.* 1926, Vol. 23, p. 454; *American Jour. of Phys.* 1927, Vol. 81, p. 472.
- (30) CURTISS, MONCRIFF et WRIGHT. — *Journ. of Path et Bact.* 1927, Vol. 30, p. 125.
- (31) VOLHARD. — *Die Doppel Seitige Hamatogen Nierener; Krankheiten. Handle D; Inn. Méd. Springer, 2^e Edition Berlin* 1931.
- (32) BOHN. — *Zeitschr. fur Klin. Méd.* 1932, Vol. 118, p. 100.
- (33) BOHN et SCHLAPP. — *Zeitsch. fur Klin. Méd.* Vol. 127, p. 233.
- (34) BOHN. — *Zeitsch. fur Klin. Méd.* 1934, t. 127, p. 23-242.
- (35) HULSE. — *Zeitsch. fur Klin. Méd.* 1937, t. 119, p. 110-139.
- (36) ANSELMINO et HOFFMANN. — *Arch. fur Gyn.* 1931, Vol. 147, p. 597-604.
- (37) THEOBALD. — *Clin. Science Heart.* 1934, Vol. p. 235.
- (38) BYROM et WILSON. — *Quat. Journ. of Méd.* 1934, Vol. 29, p. 361.
- (39) HURWITZ et BULLOCK. — *Amer. Jour. of Méd. Science* : 1935, Vol. I, p. 613.
- (40) WAKERLIN et BRUNNER. — *Arch. of Int. Méd.* 1933, T. 52, p. 57.
- (41) GIORDANO etc... — *Minerva Medica* : 1934, T. 2, p. 673-679.
- (42) REGUGOLD. — *Klin. Méd.* 1932, T. 10, p. 221.
- (43) MARX et HEFKE. — *Klin. Wosch.* 1933, Vol. 12, p. 1318.
- (44) ELLIOT et NUZUM. — *Journ. Lab. and Clin. Méd.* 1933, Vol. 18, p. 1255.

- (45) WEIZER. — *Zentralblatt fur Inn. Méd.* 1934, T. 55, p. 65.
- (46) HAUTSCHMANN. — *Zeitschr. fur d. Ges. Exp. Méd.* 1935, T. 96, p. 442. *Eregeb. d. Inn. Med. U; Kinderk.* 1935, p. 311.
- (47) KURÉ, NAGAYA, MURAKAMI et OKINAKA. — *Klin. Woschen.* 1933, T. 12, p. 454.
- (48) DIKER. — *C. R. Soc. Biol.* 1935, T. 122, P. 95-97.
- (49) DICKER. — *Ibid.* 1936, T. 122, p. 476.
- (50) GOLDBLATT, LINCH, HANZAL et SUMMERVILLE. — *Journ. of Exp. Med.* 1934, Vol. 59, p. 347.
- (51) PICK. — *Wiener Klin. Wosch.* 1935, Vol. 48, p. 364.
- (52) DIXON et HELLER. — *Zeitsch. fur Exp. Path. u. Pharm.* 1932, Vol. 166, p. 265.
- (53) GOLDBLATT et Williams WARTMANN. — *Journ. of Exp. Méd.* 1937, T. 66, p. 527-534.
- (54) HOUSSAY et FASCILOLO. — *C. R. Soc. Biol.* 1938, T. 127, p. 147.
- (55) HOUSSAY et TAQUINI. — *C. R. Biol.* 1937, T. 128, p. 1125-1132.
- (56) FREEMANN. — *Journ. Amer. Med. Ass.* 1938.
- (57) BLACKMANN. — *Bull. of the John Hopkins Hospital*, T. 65, novembre 1939, p. 365-369.
- (58) *Thèse Paris* 1931. Bernal.
- (59) GOVAERTS et DICKER. — *Bull. de l'Acad. Roy. de Belg.* 23 avril 1936, p. 141-168.
- (60) LANGE. — *Klin. Wosch.* 1933, T. 72, p. 173-176.
- (61) DE WESSELOW et GRIFFITH. — *Brit. Journ. of Exp. Path.* 1934, T. 15, p. 45.
- (62) KONSCHEGG. — *Wiener Klin. Wosch.* 1935, n° 41, p. 1.251.
- (63) AITKEN et WILSON. — *Quat. Journ. Méd.* 4 avril 1935, p. 179.
- (64) GOVAERTS. — *Bull. Acad. Roy. de Belg.* 26 septembre 1936.
- (65) LEITER. — *Arch. of Int. Méd.* Avril 1935, T. 57, p. 279.
- (66) WESTPHALL et SIEVERT. — *Zeitsch. fur. Klin. Méd.* 1938, T. 133, p. 248-260.
- (67) RISER, PLANQUES et DARDENNES. — *Journ. Méd. Franç.* Février 1939, p. 44.
- (68) HEYMANNs et BOUCKAERTS. — *Proc. Soc. Exp. Méd. And Méd.* 1938, t. 39, p. 94.
- (69) PRINZMETAL, BEN FRIEDMANN et OPPENHEIMER. — *Proc. Soc. Exp. Biol. et Méd.* 1938, T. 38, p. 493.

- (70) J.-H. PAGE. — *Journ. of Exp. Med.* 1935, T. 61, p. 67.
- (71) O'CONNOR. — *Arch. fur Exp. Path. Und Pharm.* 1912, Vol. 67, p. 195.
- (72) STEWART et HARVEY. — *Journ. of Exp. Med.* 1912, Vol. 16, p. 103.
- (73) STEWART et ZUCKER. — *Journ. of Exp. Med.* 1913, vol. 17, p. 152.
- (74) FREUND. — *Arch. of Exp. Path. And Pharm.* 1920, Vol. 86, p. 260.
- (75) T. KJELLIN et KYLIN. — *Deutsch. Arch. fur Klin. Med.* 1934, T. 176, p. 683.
- (76) KYLIN et KORANYI. — *Klin. Wosch.* 1938, T. I, p. 618-669.
- (77) MARCANO. — *Klin. Wosch.* 1935, p. 1525.
- (78) ALLGREEN et INGUAR. — *Acta Medica Scandinavia.* 78, 1936, p. 568-574.
- (79) LOEPER, LEMAIRE et COTTET. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris.* 1938, 28 octobre n° 29.
- (80) GOORMAGTIGH. — *C. R. Soc. de Biol.* 1939, n° 25, p. 465.
- (81) BIEBL. — *Zeitsch. Exp. Med.* 1933, T. I, p. 88 et 1933, 91, 622.
- (82) WESTPHALL et SIEVERT. — *Zeitsch. fur Klin. Med.* 1938, T. 133.
- (83) MARX et HEFKE. — *Klin. Wosch.* 1935, T. I, p. 367.
- (84) REID-HUNT. — *Journ. of Pharm. and Exp. Ther.* 1915, T. 7, p. 301-337.
- (85) MAXIM et VASILIU. — *Boichem Zeitschr.* 1928, 197, 237.
- (86) DANIELOPOLU, DANIEL et PROCA. — *Klin. Woschenchr.* 1928, 1329, 92.
- (87) KLAUS. — *Biochem. Zeitsch.* 1927, 185, 3, 92.
- (88) BOHN. — *Klin. Woschen.* 1930, T. II. P. 2147-2148.
- (89) BOHN, SCHLAPP et STERN. — *Zeitsch. fur Klin. Med.* 1934, T. 127; p. 226-232.
- (90) DICKER. — *Presse Médicale*, 21 juin 1933.
- (91) VASILIU. — *Journ. de Phys. et de Path. Gen.* 1929, T. 27, p. 79-82.
- (92) GUGGENHEIM. — *Les Amines biologiques*, p. 247.
- (93) PATON et FINDLAY. — *Quat. Journ. of Exp. Phys.*
- (94) KOCH. — *Journ. of Biol. Chem.* 1913, T. 15, p. 43.
- (95) FINDLAY et SHARPE. — *Quat. Journ. Méd.* 1920, T. 13, p. 433
NATTRASS et SHARPE. — *Brit. Méd. Journ.* 1921; T. 2, p. 238.

- (96) GREENWALD. — *Quat. Journ. of Exp. Phys.* 1927, T. 16, p. 347-350.
- (97) OKAYAMA, IGAKAI ZACKI. — 1938, T. 50, p. 924-934.
- (98) SINALNICOFF et BOVSHIK. — *Phys. Abstracts.* 1917, T. 11, p. 538.
- (99) RALPH MAJOR et WALTER STEPHENSON. — *John Hopkins Hospital. Bull.* 1924, 35.
- (100) BARKSDALE. — *South. Med. Journ.* 1925, T. 18, p. 707.
- (101) GUGGENHEIM et LOFFLER. — *Boichem. Zeitsch.* 1916, T. 32, p. 303.
- (102) STOLAND. — *Amer. Phys.* 1926, T. 36, p. 213.
- (103) RALPH MAJOR. — *Journ. Amer. Med. Ass.* Juillet 1925, 85.
- (104) RALPH MAJOR. — *Amer. Journ. of Science*, 1925, T. 2, p. 228.
- (105) PFIFFNER et MYERS. — *Proc. of the Soc. of Exp. Biol. and Med.* 1926, T. 23, p. 830-832 et 248-269.
- (106) BOHN et SCHLAPP. — *Zentralblatt fur Inn. Med.* 1932, T. 53, p. 571.
- (107) ANDES Jérôme et VICTOR MYERS. — *Journ. Lab. et Clin. Med.* T. 22, p. 1147-1155.
- (108) ANDES, LINEGAR et MYERS. — *Ibid.* 1937, T. 22, p. 1209-1216.
- (109) RALPH MAJOR. — *John Hopkins Bull. Hosp.* 1926, T. 39.
- (110) BOHN. — *Zentralblatt fur Inn. Méd.* 1932, T. 53, p. 393.
- (111) BOHN. — *Zeitsch. fur Klin. Med.* 1933, T. 125, p. 459.
- (112) RIEFFER. — *Zeitsch. fur. Phys. Chem.* 1914, T. 90, p. 221-235.
- (113) DALE et DIXON. — *The Journ. Phys.* 909, T. 49, p. 5-45.
- (114) RAYMOND HAMET. — *Presse Médicale*, 1928, p. 35-38; *C. R. Acad. des Sciences* : 19 décembre 1932, p. 1330-1333.
- (115) COW. — *Journ. of Phys.* 1911, T. 42, p. 125-143.
- (116) HANDOWSKY et PICK. — *Arch. fur Exp. Path. und Pharm.* 913, T. 71, P. 89.
- (117) BAEHR et PICK. — *Ibid*, 1916, T. 80, p. 161-163.
- (118) MULLER. — *Ibid*, 1937, T. 185, p. 492-511.
- (119) MEYER FRITZ et HUBERT ECKERS. — *Naunyn Schmiedebergs Arc.* 1938, T. 189, p. 200-210.
- (120) BURN. — *Journ. of Pharm. and Exp. Ther.* 1932, T. 46, p. 75-95.
- (1221) TAINTER. — *Ibid.* Décembre 1926, p. 163, 83.

- (122) PITZANO. — *Arch. Int. Pharm. Ther.* 1934, T. 47, p. 464-485.
- (123) TAINTER et CHANG. — *Journ. of Pharm. and Exp. Ther.* Janvier 1927, T. 30, p. 193-207.
- (124) BACH et LEFÈVRE. — *C. R. Soc. de Biol.* 1934, T. 117, p. 75-76.
- (125) BURGH DALY, P. FOGGIE et VON LUDLAY. — *Quat. Journ. Exp. Phys.* 1937, T. 26, p. 235-51.
- (126) ROBBERS. — *Klin. Woch.* 1936, T. I, p. 349.
- (127) WOLPH et LUDOLPH. — *Naunyn Schmiedebergs Arch.* 1937, T. 186, p. 89-85.
- (128) ZIPF et GEBAUER. — *Ibid.* 1948, T. 189, p. 249-265.
- (129) HARVEY. — *Journ. of Path. and Bact.* 1911, 95.
- (130) LOEPER. — *Arch. Mal du cœur.* 1908, p. 95.
- (131) LOEPER. — *Le Sang.* T. 11, n° 7, p. 677-688.
- (132) PAUNZ. — *Zeitsch. fur d. ges. Exp. Med.* T. 91.
- (133) DALE et DIXON. — *Journ. of Phys.* 1909, T. 39, 25, 44, 62, 444, 448.
- (134) HEWLET. — *Arch. Int. Méd.* Chicago, 1918, T. 21, p. 411-427.
- (135) WELLING Paul. — *Thèse Munster* 1946.
- (136) BARBOUR et MAURER. — *Journ. of Pharm. and Exp. Ther.* 1920, T. 15, p. 305-330-346.
- (137) BAEHR et PICK. — *Arch. fur Exp. Path. und Pharm.* 1913, T. 74, p. 65-72.
- (138) ALLES. — *Proc. Soc. for Exp. Biol. and Med.* New-York. Décembre 1933, T. 31, p. 385.
- (139) GRUBER. — *Journ. of Pharm.* 1936, T. 57, p. 347-360.
- (140) GUGGENHEIM et LOFFLER. — *Biochem. Zeitsch.* 1915, T. 83, p. 303-324.
- (141) ADLER. — *Arch. fur Exp. Path. und Pharm.* 1918, T. 83, p. 248-256.
- (142) FROHLICH et PICK. — *Ibid.* 1912, T. 71, p. 23-61.
- (143) KAYAMA. — *Act. Schol. Med. Kioto.* 1916, T. I, p. 215-249.
- (144) TOURNADE et Raymond HAMET. — *C. R. Soc. de Biol.* 1933, 1473-1476.
- (145) *Biochem. Zeitsch.* 1919, T. 102, p. 52-88.
- (146) ADLER. — *Arch. fur Exp. Path. und Pharm.* 1920, T. 86, p. 159-224.
- (147) IWATSURU. — *Bull. Soc. de Biol.* Août-septembre 1925, n° 8, p. 946.

- (148) ZACCHIA. — *Bull. Soc. Ital.* T. 9, 1934, p. 276-279, T. 10, 1935, p. 204 et 205-208.
- (149) VON OSTEN. — *Thèse Munster*, 1935 .
- (150) RUST FRITZ. — *Thèse Munster*, 1935.
- (151) KLOKNER. — *Thèse 1936, Munster*.
- (152) KORNER. — *Thèse 1936, Munster*.
- (153) HAASE. — *Thèse Munster 1936*.
- (154) IVAO. — *Biochem. Zeitsch.* 1914, T. 59, p. 436.
- (155) HESS et MULLER. — *Wiener Klin. Woch.* 1918, T. 31, p. 293.
- (156) HANKE et KOESSLER. — *Journ. of Biol. Chem.* 1924, T. 59, p. 835.
- (157) LEITER. — *Zeitsch. fur D; Ges. Exp. Med. Berlin.* T. 40, 1924, p. 52.
- (158) HANKE et KOESSLER. — *Journ. of Biol. Chem.* 1922, T. 50, p. 271-288.
- (159) HEINSEN et WOLF. — *Klin. Woch.* 1934, T. 11, p. 1688.
- (160) MULLER. — *C. R. Soc. de Biol.* 936, T. 123, p. 128-130.
- (161) SCHWARTZ et RIEGERT. — *Ibid.* P. 219-223.
- (162) ROSENHEIM. — *Journ. of Phys.* 1909, p. 337.
- (163) BARGER et WALPOLE. — *Ibid.* 1909.
- (164) ABELOUS. — *C. R. Soc. de Biol.* 1909, p. 596-848.
- (165) BARGER et DALE. — *Journ. of Phys.* 1909, p. 77.
- (166) HENZE. — *Zeitsch. fur Phys. Chem.* 1910, T. 70, p. 253-350.
- (167) LOEPER, LESURE et NETTER. — *Ann. Méd.* 1938, T. 44, n° 2.
- (168) EWINS et LAIDLAW. — *Journ. of Phys.* 1910, T. 41, p. 78-87.
- (169) *Jour. of Chem. Soc.* Londres, 1909, T. 95, p. 1720-1724. BARGER et WALPOLE.
- (170) KOESSLER et MILTON. — *Journ. of Biol. Chem.* 1924, T. 59.
- (171) EMERSON. — *Beitr. fur Chem. Phys. und Path.* 1902, T. I, p. 501-506.
- (172) LANGSTEIN. — *Ibid.* p. 507-523.
- (173) SCHULER, BERNHARDT et REINDEL. — *Hoppe Seyler Zeitschr. fur Phys. Chem.* 1936, T. 243, p. 90-102.
- (174) WERLE et MENNICKEN. — *Biochem. Zeitsch.* 1937, p. 325.
- (175) HOLTZ. — *Hoppe Seyler Zeitschr.* 1938, p. 226-232-251.
- (176) HOLTZ, Rudolph HEISS et WALTER SPIEFER. — *Naunyn Schmiedeberg Arch.* 1938, T. 188, p. 581-592.

- (177) HOLTZ. — *Amer. Journ. of Med. Science.* 1938, T. 195, p. 339-350.
- (178) WILLIAMS, HARRISON et MASON. — 1938, T. 16, p. 1651-1657.
- (179) HEINSEN. — *Biochem. Zeitsch.* 1937, 294, p. 120-123.
- (180) WOLF et HEINSEN. — *Arch. fur Exp. Path.* 1935, T. 179.
- (181) GOVAERTS et DICKER. — *C. R. Soc. de Biol.* T. 122, 23 mai 1936 et T. 126, 1937.
- (182) WILLIAMS. — *Amer. Journ. of Phys.* 1938, T. 124, P. 83.
- (183) LOEPER, LEMAIRE et COTTET. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 28 octobre 1938.
- (184) COYLE et BOYD. — *The Amer. Journ. of Phys. Boston.* Janvier 1932, T. 99, p. 317-320.
- (185) GUGGENHEIM et LOFFLER. — *Biochem. Zeitsch.* 1915, T. 72, p. 303-324.
- (186) EWINS et LAIDLAW. — *Journ. of Phys.* 1910, T. 41, p. 78-87.
- (187) BERNHEIM. — *Journ. Biol. Chem.* Baltimore, 1935, t. 91, p. 217-224.
- (188) FLORA JANE PHYLLOT. — *Biochem. Journ.* 1937, T. 31, p. 856-861.
- (189) KOHN Henri, IRVING. — *Biochem Zeitsch.* 1937, T. 31, p. 1693-1704.
- (190) WERLE et MENNICKEN. — *Biochem. Zeitsch.* 1938, 290, p. 199.
- (191) GAUTIER et HERVIEUX. — *C. R. Soc. Biol.* 1907, T. 62, p. 201-1919, T. 82, p. 1302.
- (192) GUY-LAROCHE et GRIGAUT. — *Monde Médical*, 1934, 15 juillet p. 795.
- (193) LOEPER, LESURE et NETTER. — *Ann. de Méd.* 1938, T. 44.
- (194) VIGNALOUX. — *Thèse Paris*, 1939.
- (195) HERRENSCHMIDT. — *Thèse Paris* 1938.
- (196) HEINSEN et WOLF. — *Klin. Woch.* 1934, II, p. 1688; *Verhandl. D. Deutsch. Ges. Inn. Méd.* 1935, p. 316-320.
Zeitsch. fur Klin. Med. 1937, T. 128, p. 213.
- (197) ANGER et ARNOLD. — *Zeitsch. fur Klin. Med.* 1936, T. 130, p. 726-733 et 1937, T. 131, p. 759-769.
- (198) BERNAL. — *Thèse Paris* 1931.
- (199) LOEPER et PARROT. — *Gazette des Hôp.* 13 octobre 1937.
- P. ZACCHARIA. — *Cuore et Circolazione*, Octobre 1936, p.

- 481-499; OLMER, JOUVE et VAGUE. — *Presse Méd.* 1939, n° 97-98, p. 1673-1676.
- (200) BARD. — *Jour. de Phys. et de Path. Gén.* 1929, T. 27, p. 273.
- (201) JOUVE et VAGUE. — *La circulation de retour*. Masson 1940.
- (202) DICKER. — *Presse Médicale*, 21 juin 1933.
- (203) SOLANDT, NASSIN et COWAN. — *The Lancet*, n° 6089, 11 mai 1940.
- (204) LUTEMBACHER. — *Presse Médicale*, 80-89, 1940.
- (205) LOEPER. — *Presse Médicale*, 79, 1940.
- (206) ISRAEL. — *Thèse Paris*.
- (207) HEINLEN. — *Zbl. Path.* 66 Erg. H. 93-96. (1937).
-

Imprimé par R. FOULON
29, rue Deparcieux, Paris XIV^e
